



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-30975

54. TITULO

"DERIVADOS DE PIPERIDIN-4-IL-PIRIDAZIN-3-

ILAMINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 2

DE DOPAMINA DE RÁPIDA DISOLUCIÓN"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 401/12 A61K31/501
A61P25/00

71. SOLICITANTE **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

DOMICILIO Beerse, Bélgica

74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

22. BOGOTA, D.C.

28 MAR 2008

(FORMA P 10)

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-030975- -00000-0000

Fecha: 2008-03-28 10:55:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eva: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

FORMULARIO UNICO 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: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica Lugar de Constitución: Bélgica Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloedacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED A RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83, Piso 5°, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloedacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> <u>TP 53.215</u>	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: DE BRUYN, Marcel, Frans, Leopold; MACDONALD, Gregor, James; KENNIS, Ludo, Edmond, Josephine; LANGLOIS, Xavier, Jean, Michel; VAN DEN KEYBUS, Frans, Alfons, Maria y VAN ROOSBROECK, Yves, Emiel, Maria. Dirección: c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse y Bosstraat 35, B-2500 Lier. Nacionalidad o Domicilio: Bélgica.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2006/067696</u> Fecha: <u>24/10/06</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/048779 A1</u> Fecha: <u>03/05/07</u>			
6 (54) Título DERIVADOS DE PIPERIDIN-4-IL-PIRIDAZIN-3-ILAMINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DE DOPAMINA DE RÁPIDA DISOLUCIÓN			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 401/12</u> // <u>A61K31/501</u> // <u>A61P25/00</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP EP EP	(32) Fecha 26.10.2005 10.01.2006 10.02.2006	(31) Número de Solicitud 05110028.7 06100209.3 06101545.9
9 Comprobante de Pago No. <u>08-20.634</u> Fecha: <u>10 de Marzo de 2008</u>			

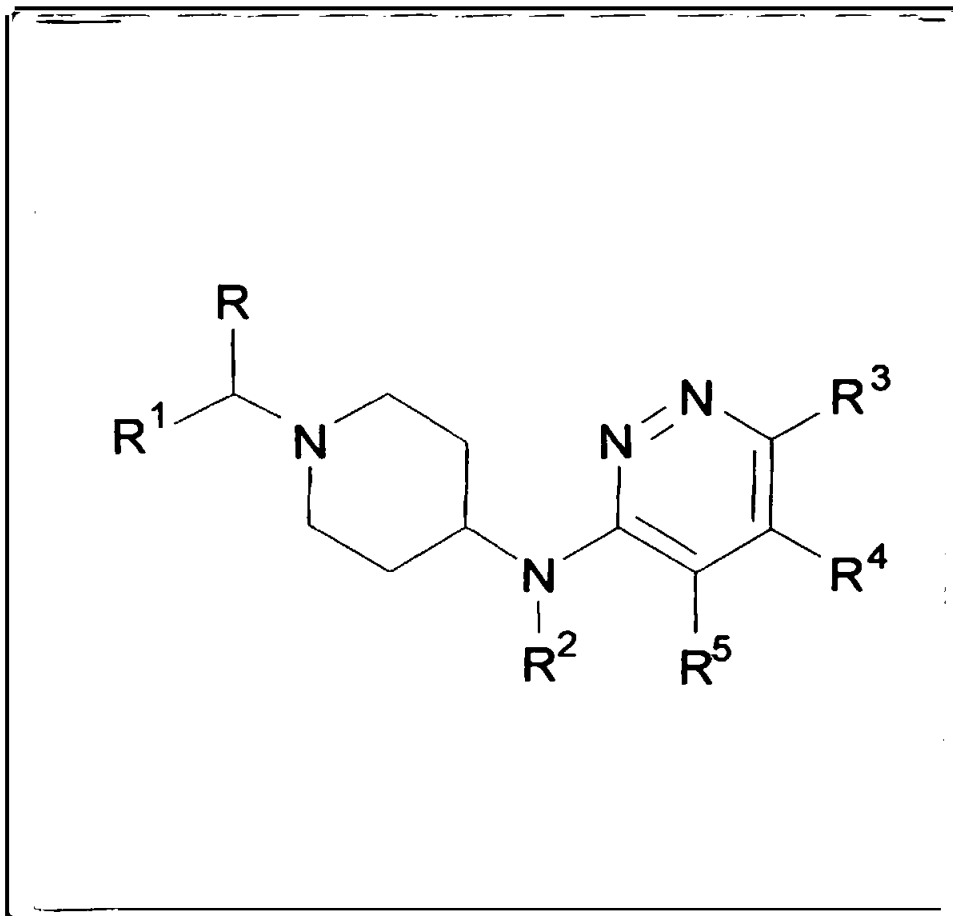
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ 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)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquéen

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

HIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 20,634
FECHA : MARZO 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-030975- -00000-0000

Fecha: 2008-03-28 16:55:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1751416	10/03/2008	5,960,000.00

***** 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. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-04-469 de un documento escrito en Inglés/ español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Firmado por:

Luc Quaghebeur

Titular Encargado

Certificación Notarial (Corporación)

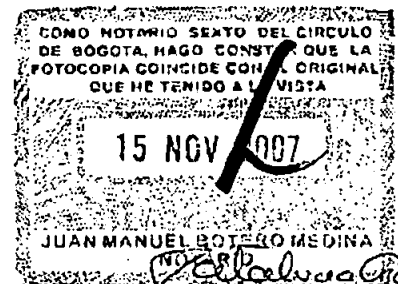
Certificación por la cual se certifica la firma precedente.

(fdo)

Notario Público
Jozef Coppens

Sigue legalización mediante Apostilla

Esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Traducción oficial Nr 0465/04 del holandés al español por Sylvia E. van Uden,
traductora oficial

Visto para legalización por nosotros, Jozef Coppens, notario con sede en B-
2350 Vosselaar, Bélgica, de la firma de Luc Quaghebeur, Vosselaar el
24/8/2004.

Vosselaar, 24-08-2004.

Sello redondo: Jozef Coppens, Notario de Vosselaar

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA
- Esta Acta pública
2. ha sido firmada por Coppens Jozef
3. actuando en calidad de Notario
4. y está prevista del sello de Notaria Vosselaar

Atestada

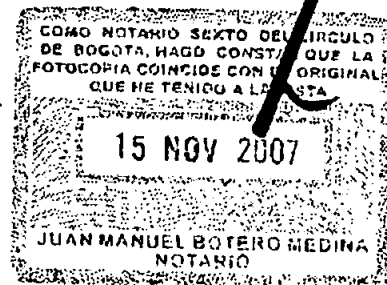
5. en Bruselas
6. el 31-8-2004
7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo
8. bajo el nr: 9805040831267560
9. sello

10. firma
[fue firmado]
C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y
Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Bogotá, 2 octubre 2004

SYLVIA E. VAN UDEN, PÉREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1118
MINJUSTICIA-1998



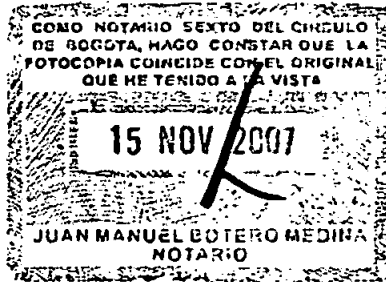
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

368641
Sylvia Ven
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT -4 A 11: 16

LECB
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



JUZGADO DE COMERCIO

Acta de empresas

Nieuwe Kaai 41 – 2300 Turnhout

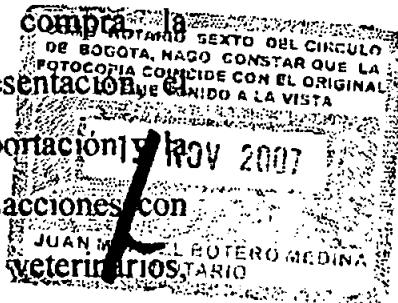
ACTA DE INSCRIPCION

Gastos: 30 euros

Nr rep. 2004.00307

ROR 426

El suscrito secretario judicial del juzgado de comercio con sede en Turnhout confirma que la sociedad anónima JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) con sede en 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr. 30, inscrito en el registro mercantil de Turnhout bajo el no. 4.203 y conocido en la base de datos empresarial bajo el no. 0403.834.160 fue fundada ante el notario Fernand Dierckx en Turnhout el 23 de octubre 1934. La sociedad también puede utilizar el nombre de “ Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development” dentro del marco de su departaemnto de investigación y desarrollo. El nombre de la sociedad y la denominación comercial pueden utilizarse o bcn sea en forma separada o en forma conjunta. El capital social de la sociedad asciende a cincuenta millones doscientos mil euros (50.200.000). El objetivo social es: todas las acciones que tengan relación directa o indirecta con la investigación científica, la compra, la fabricación, el acondicionamiento o el reempaque, la representación, el otorgamiento de licencias o tomar licencia, la venta , la importación y exportación, arrendar y en general cerrar toda clase de transacciones con relación a productos farmacéuticos, fitofarmacéuticos, veterinarios, biológicos, químicos o relacionados al igual que accesorios médicos, veterinarios, hospitalarios y de laboratorio, de equipos electrónicos y sus



SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCCION E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1998

7

accesorios, incluyendo computadores con destino a empresas comerciales, financieras e industriales, de artículos de textil, alimentos, artículos de plástico y de empaque; la participación en el amplio sentido de la palabra en todas sus formas posibles en otras empresas a fundar o ya fundadas con un fin similar y con todas las implicaciones comerciales y financieras del caso; bienes muebles o inmuebles que tengan una relación directa o indirecta con el fin social incluyendo todas las acciones de gestión hasta la obtención, mantenimiento, protección, entrega, venta, obtención y entrega de licencia de todas las patentes, marcas de fábrica y comerciales individuales y colectivas y derechos de autor, el transporte por cuenta de terceros. Sin embargo está excluido del objetivo actuar como arrendador en acuerdos de arriendo financieros en el sentido de la Decisión Real no 55 del 10 de noviembre de mil novecientos sesenta y siete.

Se nombraron como directivos de la sociedad a:

Collier Dirk, nacido el 15.02.1956 con domicilio en Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, nacido el 19.11.1952, con domicilio en Karel van Byenlaan 4, B-2340 Beerse.

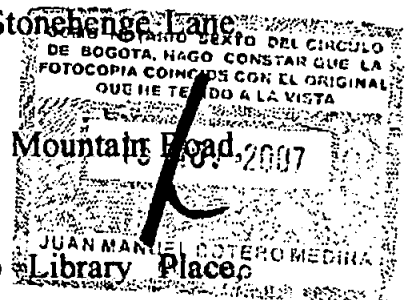
Hex René, nacido el 15.03.1951 con domicilio en Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest.

Lauwers Ludo, 27.09.1951 con domicilio en Mussenburglei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, nacido el 01.11.1950 con domicilio en 3 Stonehenge Lane Bridgewater NJ 08807 Estados Unidos

Peterson Per, nacido el 11.07.1944 con domicilio en 380 Mountain Road Basking Ridge New Jersey 07920, Estados Unidos

Poon Christine, nacida el 23.06.1952, con domicilio en Library Place, Princeron NJ 08540, Estados Unidos



SYLVIA E. VAN UEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINISTERIO DE JUSTICIA 1995

8

Sheffield David, nacido el 24.09.1948, con domicilio en Sapphire Drive 10,
West Windsor NJ 08550, Estados Unidos

Shetty Ajit, nacida el 20.05.1946, con domicilio en Wielewaalstraat 12, B-
2350 Vosselaar

Van Reet Gustaaf, nacido el 02.10.1945 con domicilio en Populierenlaan
14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, nacido el 27.10.1938 con domicilio en
Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, nacido el 17.07.1952, con domicilio Rosemont,
Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, Estados Unidos

No se emitió un fallo sobre declaración de quiebra y no se entregó una
solicitud para llegar a un acuerdo judicial. Tampoco se estableció un acta
de disolución de manera que a la fecha esta sociedad existe legalmente y la
información arriba mencionada es correcta.

Se procede a expedir el acta en Turnhout el 23 de agosto 2004.

El secretario

[fue firmado]

J. Meyvis

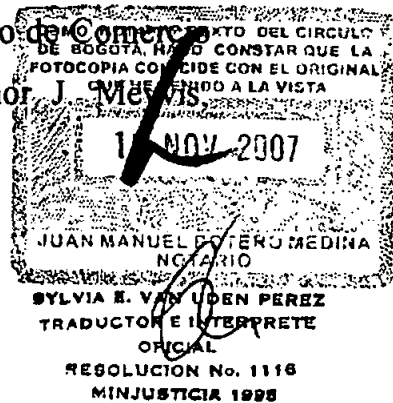
Sello redondo: Juzgado de Comercio de Turnhout

Nosotros, G. Somers, Juez encargado Presidente del Juzgado de Comercio
con sede en Turnhout declaramos que la firma del señor J. Meyvis,
secretario ante este juzgado es auténtica.

Turnhout, 24 de agosto 2004

[fue firmado]

presidente encargado, G. Somers



Sellos:

Visto por el servicio Federal estatal de Justicia para legalización de la firma
de G. Somers. Bruselas, 30-08-2004.

El funcionario autorizado, Y van Hauwaert

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA
- Esta Acta pública
2. ha sido firmada por Van Hauwaert, Yannick
3. actuando en calidad de funcionario público
4. y está prevista del sello de FOD Justicia, Bruselas

Atestada

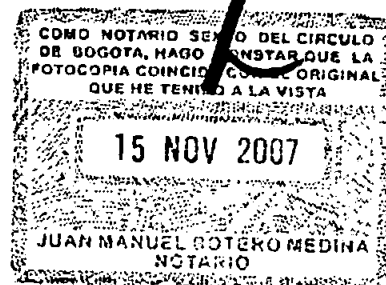
5. en Bruselas
6. el 31-8-2004
7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo
8. bajo el nr: 9805040831267340
9. sello

10. firma
[fue firmado]
C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y
Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Bogotá, 2 octubre 2004

[Firma]
SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1110
MINJUSTICIA 1998



Los abajo firmados, JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica.

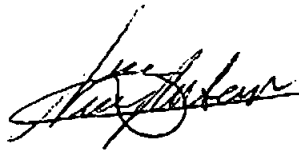
con domicilio en Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Bélgica.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



LUC QUAGHEBEUR
PROXY HOLDER

The undersigned, JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., a corporation organized and existing under the laws of Belgium.

domiciled at Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Belgium.

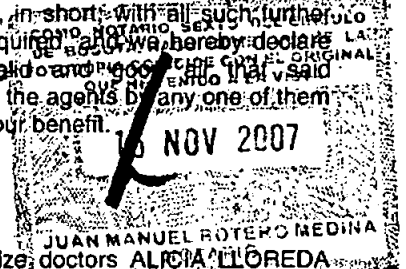
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good the acts and deeds of said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

(ss

Beerse

Hoy de

de 200 , compareció

, a quien conozco y

de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de

JANSSEN

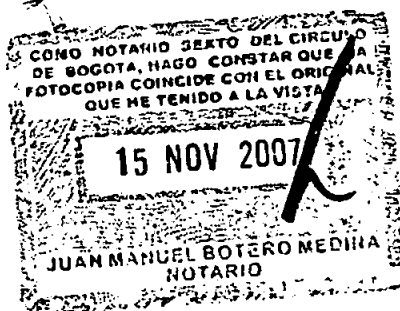
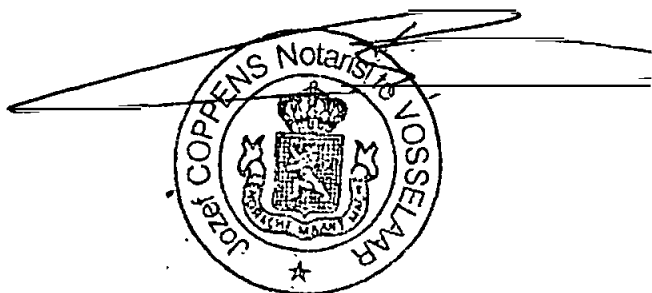
PHARMACEUTICA N.V., la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes de Bélgica, domiciliada en la ciudad de
Beerse, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social; conforme a las leyes de Bélgica,
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
con fecha , y certifica que de
conformidad con la legislación de dicho País, la
anterior declaración juramentada es prueba
suficiente de que los hechos sobre que ella versa son
ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Gezien door ons, Jozef COPPENS, notaris
verblijvende te B-2350 Vosselaar, België
voor echtverklaring van de handtekening
van *Luc Quaghebeur*
Vosselaar, de 24/10/2004

Vu par nous, Jozef COPPENS, notaire,
résident à B-2350 Vosselaar, Belgique, pour
certification de la signature de *Luc Quaghebeur*
Vosselaar, le 24/10/2004



APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Jozef
3. handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris Vosselaar

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004

7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse
Handelen, Ontwikkelingssamenwerking

Onderwijsnummer: 9805040831267560



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

(ss

Beerse

On this day of

200

personally
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

of

JANSSEN

PHARMACEUTICA N.V., the company named within,
a Corporation organized and existing under the laws
of the Belgium, domiciled at the City of Beerse,
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Belgium, that the deponent
is authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
, under date of

, and hereby
certifies that under the laws of said County the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

10. Ondertekening:
C. Melard

RECHTBANK VAN KOOPHANDEL
ARTEN VAN ONDERNEMINGEN
NIEUWE KAAI 41 - 2300 TURNHOUT
GETUIGSCHRIFT VAN INSCHRIJVING

KOST: 30.00 euro

Rep.nr. 2004.00307

ROR.426

De ondergetekende Griffier van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, bevestigt dat de Naamloze Vennootschap JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), met maatschappelijke zetel te 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr 30, ingeschreven is in het handelsregister te Turnhout onder nr 4.203, en gekend bij de Kruispuntbank van Ondernemingen onder nr 0403.834.160, werd opgericht voor het ambt van Notaris Fernand Dierckx te Turnhout op 23 oktober 1934.

De vennootschap kan ook binnen het kader van haar onderzoeks- en ontwikkelingsdivisie de handelsnaam "Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development" gebruiken.

De vennootschapsnaam en de handelsbenaming kunnen zowel afzonderlijk als samen gebruikt worden.

Het maatschappelijk kapitaal van de vennootschap bedraagt vijftig miljoen tweehonderdduizend (50.200.000) Euro.

De maatschappelijke doelstelling is: alle handelingen die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houden met het wetenschappelijk onderzoek, het aankopen, de fabricage, de conditionering of het wederverpakken, de vertegenwoordiging, het licentiegeven of het in licentie nemen, de verkoop, de import en de export, het in huur geven en in het algemeen het afsluiten van alle mogelijke transacties met betrekking tot farmaceutische, fytofarmaceutische, veterinaire, biologische, chemische of aanverwante produkten, alsmede medische, veterinaire, hospitaal- en laboratotoriumbenodigdheden, van elektronische apparatuur en hun onderdelen, waaronder begrepen computers, bestemd voor commerciële, financiële en industriële ondernemingen, van textielwaren, voedingswaren, plasticwaren en verpakkingswaren; het deelnemen, in de ruimste betekenis op alle mogelijke wijze in andere op te richten of reeds opgerichte ondernemingen met gelijkaardig doel, diensvolgens over te gaan tot alle handels of financiële bewerkingen; roerende of onroerende, die rechtstreeks of onrechtstreeks met het maatschappelijk doel verbandhouden, met inbegrip van het stellen van alle daden van beheer en beschikking strekkende tot verkrijging, handhaving, bescherming, overdracht, verkoop, licentienemen en in licentiegeven van alle octroöien individuele en collectieve fabrieks- en handelsmerken en auteursrechten, het vervoer voor rekening van derden. Van het doel is echter uitgesloten, het optreden als verhuurder in financieringshuurovereenkomsten in de zin van het Koninklijk Besluit nummer 55 dd. tien november negentienhonderd zevenenzestig.

Tot bestuurders van de vennootschap werden benoemd:

Collier Dirk, geboren op 16.02.1956, wonende te Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, geboren op 19.11.1952, wonende te Karel van Nyenlaan 4, B-2340 Beerse

Hex René, geboren op 15.03.1951, wonende te Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest

Lauwers Ludo, 27.09.1951, wonende te Mussenburglei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, geboren op 01.11.1950, wonende te 3 Stonehenge Lane, Bridgewater, NJ 08807, USA

Peterson Per, geboren op 11.07.1944, wonende te 380 Mountain Road, Basking Ridge, New Jersey 07920, USA

Poon Christine, geboren op 23.06.1952, wonende te 72 Library Place, Princeton, NJ 08540, USA

Sheffield David, geboren op 24.09.1948, wonende te Sapphire Drive 10, West Windsor, NJ 08550, USA

Shetty Ajit, geboren op 20.05.1946, wonende te Wielewaalstraat 12, B-2350 Vosselaar

Van Reet Gustaaf, geboren op 02.10.1945, wonende te Populierenlaan 14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, geboren op 27.10.1938, wonende te Elkelenbergstraat 20, B-1700 Dribeek

Weisman Harlan, geboren op 17.07.1952, wonende te Rosemont, Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, USA

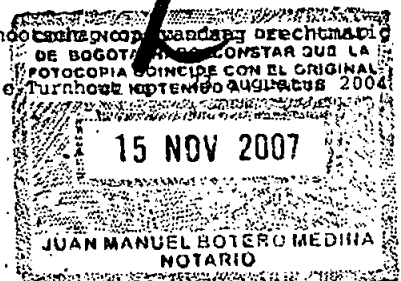
Er werd geen vonnis tot faillietverklaring uitgesproken en er werd geen aanvraag ingediend tot het bekomen van een gerechtelijk akkoord.

Er is eveneens geen akte tot ontbinding neergelegd, zodat deze vennootschap oprecht en rechtmatig bestaat en de bovenstaande gegevens juist zijn.

Ter oorkonde waarvan het tegenwoordig getuigschrift wordt afgeleverd, te Turnhout op 15 NOVEMBER 2007.

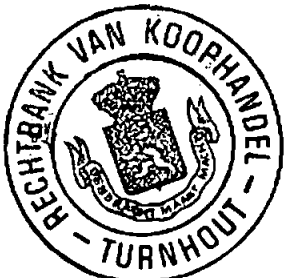
de griffier,

J. Meyvis



Wij, G. Somers, Rechter en Voorzitter van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, verklaren echt en authentiek de handtekening van de Heer J. Meyvis, griffier bij deze Rechtbank, hiervoor gekwalificeerd.

Turnhout, 24 augustus 2004

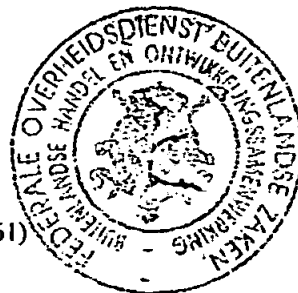


de wnd. Voorzitter
G. Somers

Gezien in de FEDERALE OVERHEIDSDIENST
JUSTITIE voor legalisatie van de handtekening
van G. Somers
Brussel, ... 30-08-2004

De gemachtigde ambtenaar,

Y. Van Hauwaert
Y VAN HAUWAERT



APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Van Hauwaert, Yannick
3. handelend in de hoedanigheid van: Ambtenaar
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: FOD Justitie
Bruxelles

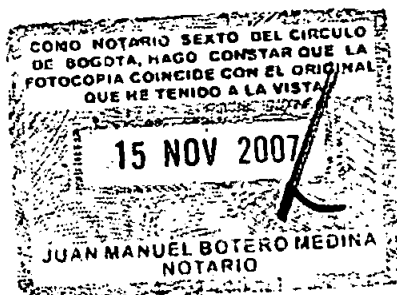
Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse
Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. 9805040831267340
9. Zegel/Stempel



10. Ondertekening

C. Melard
C. Melard



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO., S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

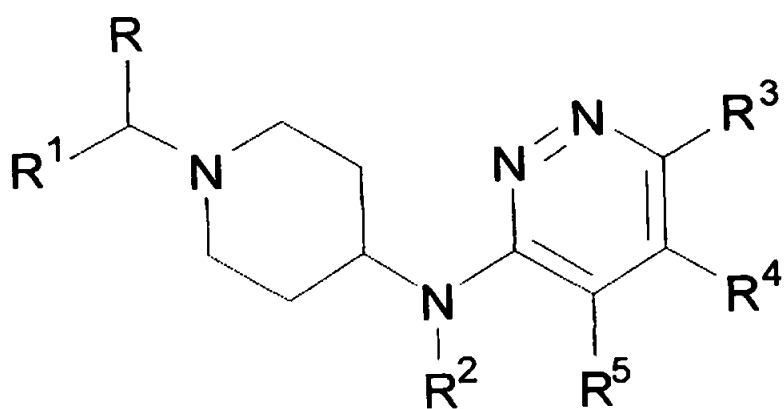
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/EP2006/067696

ARTE FINAL (1)



ISS BOGOTA ESE LUIS CARLOS GALAN SARMIENTO

Roberto
Amador

CAMPOS	CODIGO IPS	CAJA	PAQUETE	Nº. DOCUMENTO	2 APELLIDO	1 APELLIDO	1 NOMBRE	2 NOMBRE	FECHA FINAL	FECHA INICIAL	FOLIOS	ESTADO
*	0	0	0	0	2042081	6096	23831	2947482	0	0	0	0
NULL	8	10	10	14	634	14	16	1201	628	628	628	681

4.232.033

4.232.033

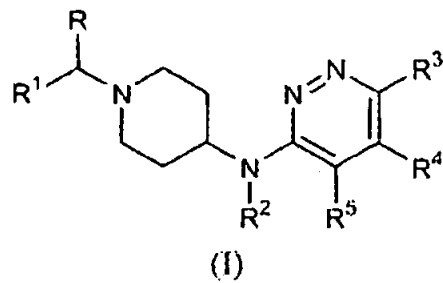
13

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 08 - 30935		(51) Int Cl: C07D 401/12	
22) Fecha de solicitud: 28-03-08		(71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País		(72) Inventor(es) DE BRUYN, Marcel, Frans, Leopold; MACDONALD, Gregor, James; KENNIS, Ludo, Edmond, Josephine; LANGLOIS, Xavier, Jean, Michel; VAN DEN KEYBUS, Frans, Alfons, Maria y VAN ROOSBROECK, Yves, Emiel, Maria.	
05110028.7 26-10-05 EP		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
06100209.3 10-01-06 EP		(87) Publicación internacional	
06101545.9 10-02-06 EP		Fecha: 03-05-07	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 26-05-08		N° publicación: WO2007/048779 A1	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			
Fecha de presentación de la solicitud: 24-10-06			
No. de solicitud PCT/ EP2006/067696			
(54) Titulo: DERIVADOS DE PIPERIDIN-4-IL-PIRIDAZIN-3-ILAMINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DE DOPAMINA DE RÁPIDA DISOLUCIÓN			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I)



o su sal, hidrato o solvato aceptable para uso farmacéutico, o su forma estereoisomérica, en el cual

R es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹ es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales está seleccionado, en forma independiente, del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, perfluoro-alquilo C₁₋₄, dialquil C₁₋₄amino; tienilo; tienilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo y alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; o cicloalqueno C₅₋₇;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ es halo, alquilo C₁₋₄ o perfluoro- alquilo C₁₋₄; y

R⁴ y R⁵ son cada uno, en forma independiente, hidrógeno o halo.



Industria y Comercio

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 28-03-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/12

(71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

(72) Inventor(es) DE BRUYN, Marcel, Frans, Leopold; MACDONALD, Gregor, James; KENNIS, Ludo, Edmond, Josephine; LANGLOIS, Xavier, Jean, Michel; VAN DEN KEYBUS, Frans, Alfons, Maria y VAN ROOSBROECK, Yves, Emiel, Maria.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	05110028.7	26-10-05	EP
	06100209.3	10-01-06	EP
	06101545.9	10-02-06	EP

(85) Fecha inicio fase nacional: 26-05-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 03-05-07

Fecha de presentación de la solicitud: 24-10-06

N° publicación: WO2007/048779 A1

No. de solicitud PCT/EP2006/067696

(54) Título: DERIVADOS DE PIPERIDIN-4-IL-PIRIDAZIN-3-ILAMINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DE DOPAMINA DE RÁPIDA DISOLUCIÓN



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-03-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/12

(71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

(72) Inventor(es) DE BRUYN, Marcel, Frans, Leopold; MACDONALD, Gregor, James; KENNIS, Ludo, Edmond, Josephine; LANGLOIS, Xavier, Jean, Michel; VAN DEN KEYBUS, Frans, Alfons, Maria y VAN ROOSBROECK, Yves, Emiel, Maria.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	05110028.7	26-10-05	EP
	06100209.3	10-01-06	EP
	06101545.9	10-02-06	EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-05-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 24-10-2006

No. de solicitud PCT/EP2006/067696

(87) Publicación internacional:

Fecha: 03-05-2007

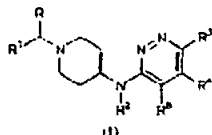
No. Publicación: WO2007/048779 A1

(54) Título: DERIVADOS DE PIPERIDIN-4-IL-PIRIDAZIN-3-ILAMINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DE DOPAMINA DE RÁPIDA DISOLUCION

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula (I)



o su sal, hidrato o solvato aceptable para uso farmacéutico, o su forma estereoisomérica, en el cual

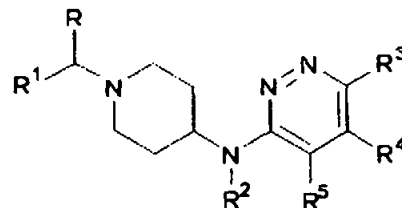
R es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ es halo; halo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales está seleccionado, en forma independiente, del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, perfluoro-alquilo C₁₋₄, dialquilo C₁₋₄amino; denio; halo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo y alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es halo, alquilo C₁₋₄ o perfluoro-alquilo C₁₋₄; y

R³ y R⁵ son cada uno, en forma independiente, hidrógeno o halo.



REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/067696

A. CLASIFICACION DE MATERIA INV. C07D401/12 C07D409/14 A61K31/501 A61P25/00		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) C07D A61K A61P Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Intern, Dato WPI		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	MORAGUES J Y COL: "ACTIVIDAD DOPAMINERGICA EN UN SERIE DE N-SUSTITUIDO 2-AMINOPIRIMIDINAS" FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 35, no. 11, 1980, páginas 951-964, XP009032424 ISSN: 0430-0920 citado en la solicitud página 959-página 960; tabla II; compuestos IA-IS -----	1-11
Y	WO 99/09025 A2 (PFIZER PROD INC [US]; FLIRI ANTON FRANZ JOSEF [US]; MAJCHRAZAK MARK JER) 25 de Febrero 1999 (1999-02-25) página 1, línea 9-línea 10; reivindicaciones 1, 14; ejemplos 1, 17	1-11
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 19 de Febrero de 2007		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 13/03/2007
Nombre y dirección de correo de ISA/ Oficina de Patente Europea, P.B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado MORIGGI, J

10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
información sobre miembros familias de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/067696

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9909025	A2	25-02-1999	AU	8457298 A	08-03-1999
			BG	104069 A	31-05-2001
			BR	9811557 A	22-08-2000
			CA	2297486 A1	25-02-1999
			CN	1265660 A	06-09-2000
			DZ	2583 A1	22-02-2003
			EP	1003739 A2	31-05-2000
			HR	980441 A2	30-04-1999
			HU	0003425 A2	28-10-2001
			ID	23803 A	11-05-2000
			IS	5336 A	11-01-2000
			JP	2002536291 T	29-10-2002
			MA	24632 A1	01-04-1999
			NO	20000722 A	14-02-2000
			OA	11286 A	22-10-2003
			PL	338947 A1	04-12-2000
			SK	1352000 A3	14-08-2000
			TR	200000414 T2	21-08-2000
			ZA	9807304 A	14-02-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/067696

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D409/14 A61K31/501 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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MORAGUES J ET AL: "DOPAMINERGIC ACTIVITY IN A SERIES OF N-SUBSTITUTED 2-AMINOPYRIMIDINES" FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 35, no. 11, 1980, pages 951-964, XP009032424 ISSN: 0430-0920 cited in the application page 959 - page 960; table II; compounds IA-IS	1-11
Y	WO 99/09025 A2 (PFIZER PROD INC [US]; FLIRI ANTON FRANZ JOSEF [US]; MAJCHRSZAK MARK JER) 25 February 1999 (1999-02-25) page 1, line 9 - line 10; claims 1,14; examples 1,17	1-11

☐ 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 February 2007

Date of mailing of the international search report

13/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patenlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

MORIGGI, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/067696

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9909025	A2	25-02-1999	
		AU 8457298 A	08-03-1999
		BG 104069 A	31-05-2001
		BR 9811557 A	22-08-2000
		CA 2297486 A1	25-02-1999
		CN 1265660 A	06-09-2000
		DZ 2583 A1	22-02-2003
		EP 1003739 A2	31-05-2000
		HR 980441 A2	30-04-1999
		HU 0003425 A2	28-10-2001
		ID 23803 A	11-05-2000
		IS 5336 A	11-01-2000
		JP 2002536291 T	29-10-2002
		MA 24632 A1	01-04-1999
		NO 20000722 A	14-02-2000
		OA 11286 A	22-10-2003
		PL 338947 A1	04-12-2000
		SK 1352000 A3	14-08-2000
		TR 200000414 T2	21-08-2000
		ZA 9807304 A	14-02-2000

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

3 de Mayo de 2007 (03.05.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2007/048779 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 401/12 (2006.01) A61K31/501 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) A61P25/00 (2006.01)(74) Representante Común: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.;
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2006/067696

(22) Fecha de Registro Internacional: 24 de Octubre de 2006
(24.10.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

05110028.7 26 de Octubre de 2005 (26.10.2005) EP
06100209.3 10 de Enero de 2006 (10.01.2006) EP
06101545.9 10 de Febrero de 2006 (10.02.2006) EP(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V [BE/BE];
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): DE BRUYN, Marcel, Frans, Leopold [BE/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). MACDONALD, Gregor, James [GB/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). KENNIS, Ludo, Edmund, Josephine [BE/BE]; Bosstraat 35, B-2500 Lier (BE). LANGLOIS, Xavier, Jean, Michel [FR/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN DEN KEYBUS, Frans, Alfons, Maria [BE/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN ROOSBROECK, Yves, Emiel, Maria [BE/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para toda clase de protección nacional requerida): 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, GT, 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) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GI, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (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).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17)
- en cuanto a la facultad de solicitud anterior (relativo a la calidad)

Publicado:

- con reporte de bi
- antes de la expir
- reivindicaciones y s
- modificaciones

Para los códigos de
Notas Guías sobre
de cada emisión reg

(54) Título: DERIVADOS DE PIPERIDIN-4-IL-PIRIDAZIN-3-ILAMINA COMO DOPAMINA DE RÁPIDA DISOLUCIÓN

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos que son antagonistas de la asociación, a procesos para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden un ingrediente activo. Los compuestos son útiles como medicamentos para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo esquizofrenia, ejerciendo un efecto antisicótico sin producir efectos colaterales motores.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 May 2007 (03.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/048779 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(74) Common Representative: JANSSEN PHARMACEU-
TICA N.V.; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/067696

(22) International Filing Date: 24 October 2006 (24.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05110028.7 26 October 2005 (26.10.2005) EP
06100209.3 10 January 2006 (10.01.2006) EP
06101545.9 10 February 2006 (10.02.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DE BRUYN,
Marcel, Frans, Leopold [BE/BE]; c/o Janssen Pharma-
ceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).
MACDONALD, Gregor, James [GB/BE]; c/o Janssen
Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse
(BE). KENNIS, Ludo, Edmond, Josephine [BE/BE];
Bosstraat 35, B-2500 Lier (BE). LANGLOIS, Xavier,
Jean, Michel [FR/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica N.V.,
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN DEN
KEYBUS, Frans, Alfons, Maria [BE/BE]; c/o Janssen
Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse
(BE). VAN ROOSBROECK, Yves, Emiel, Mariu
[BE/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg
30, B-2340 Beerse (BE).

(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, GT, 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).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

(54) Title: PIPERIDIN-4-YL-PYRIDAZIN-3-YLAMINE DERIVATIVES AS FAST DISSOCIATING DOPAMINE 2 RECEPTOR ANTAGONISTS

(57) Abstract: The present invention relates to compounds that are fast dissociating dopamine 2 receptor antagonists, processes for preparing these compounds, pharmaceutical compositions comprising these compounds as an active ingredient. The compounds find utility as medicines for treating or preventing central nervous system disorders, for example schizophrenia, by exerting an antipsychotic effect without motor side effects.

WO 2007/048779 A1

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:
ver forma PCT/ISA/220

PCT
OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA
INTERNACIONAL
(PCT Regla 43bis.1)

Fecha de correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)		
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/067696	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 24.10.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 26.10.2005
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D401/12 C07D409/14 A61K31/501 A61P25/00		
Solicitante JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases de la opinión ☐ Casilla No. II Prioridad ☐ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.		
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patente Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Fecha de finalización de esta opinión ver forma PCT/ISA/210	Funcionario Autorizado MORIGGI, J Teléfono No. +49 89 2399-2692

Casilla No. 1 Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido con base en:
 - ☒ La solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
 - ☐ Una traducción de la solicitud internacional al, que es el lenguaje de una traducción entregada para propósitos de la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
 - ☐ un listado de secuencia
 - ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
 - ☐ en formato escrito
 - ☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
 - ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
 - ☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
 - ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDA DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/067696

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	1-11
	No: Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1-11
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-11
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Re Item V

1. Referencia

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: FÁRMACO, vol. 35, no. 11, 1980, páginas 951-964
D2: WO 99/09025

2. Novedad

Los compuestos revelados en los documentos de la técnica anterior D1 y D2 difieren de la fórmula (I) de la reivindicación 1 de la presente solicitud en la naturaleza de los anillos (D1: un anillo de pirimidina en lugar de un anillo de piridazina; D2: un anillo de indol en lugar de un anillo de fenil, uno de tienil, uno de cicloalquil, o uno de cicloalquinil). De hecho, no se podría recuperar ningún compuesto que caiga dentro de la fórmula (I) de la técnica anterior disponible.

La materia objeto de las reivindicaciones 1-11 por lo tanto parece ser novedosa en el sentido del Artículo 33(2) PCT.

3. Nivel inventivo

El documento D1, que puede considerarse como la técnica anterior más cercana a la materia objeto de la reivindicación 1, revela aminopirimidinas con una actividad dopaminérgica. Como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) de la presente reivindicación 1 difieren de los compuestos revelados en D1 en que comprenden un anillo de piridazina en lugar de un anillo de pirimidina de D1.

El problema que hay que solucionar por medio de la presente invención puede por lo tanto ser considerado como cómo proporcionar compuestos adicionales que sean antagonistas de dopamina útiles para el tratamiento de desórdenes sicóticos y esquizofrenia.

Los datos experimentales proporcionados en la página 29 de la descripción de la presente solicitud parecen indicar que los compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1 poseen la actividad antagonista del receptor D2 de la dopamina reivindicada.

Sin embargo, intercambiar la mitad de la pirimidina revelada en el documento D1 para la piridazina del isómero estructural simplemente es una de varias posibilidades directas de las cuales la persona versada seleccionaría, de conformidad con las circunstancias, sin el ejercicio de habilidad inventiva, para resolver el problema planteado.

La persona versada en la técnica estaría motivada a hacer eso en vista del documento de la técnica anterior D2. De hecho, el documento D2 de la técnica anterior revela antagonistas de la dopamina para el tratamiento de desórdenes sicóticos y esquizofrenia que comprenden un anillo de piridazina. En vista de D2, y en particular en vista de los ejemplos 1 y 17 revelados ahí, la enseñanza del documento D2 sería tal, que parecería obvio para la persona versada en la técnica para remplazar el anillo de pirimidina de los compuestos revelados en la Tabla 2 del documento D1 por un anillo de piridazina, llegando así al compuesto de fórmula (I) de la presente solicitud.

Por consiguiente, el problema implícito en la presente solicitud puede no verse ya como el suministro de compuestos adicionales que son antagonistas de la dopamina para el tratamiento de desórdenes sicóticos y esquizofrenia pero en el suministro de compuestos adicionales que son antagonistas de la dopamina para el tratamiento de desórdenes sicóticos y esquizofrenia que poseen propiedades inesperadas sobre aquellos del documento D1 de la técnica anterior más cercana.

En ausencia de resultados de pruebas comparativas u otra información apropiada, la modificación hecha por el solicitante parece ser arbitraria y no es posible decidir si el problema técnico anteriormente mencionado ha sido solucionado o no.

Por consiguiente, no puede considerarse que la materia objeto de las reivindicaciones 1-11 comprende un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

4. Aplicabilidad Industrial

La materia objeto de las reivindicaciones 1-11 parece ser industrialmente aplicable en el sentido del Artículo 33(4) PCT.

Comentario:

Se atrae la atención del solicitante al hecho de que el peso molecular asociado al ejemplo E39 parece erróneo.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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

To:

see form PCT/ISA/220

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/EP2006/067696

International filing date (day/month/year)
24.10.2006

Priority date (day/month/year)
26.10.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/12 C07D409/14 A61K31/501 A61P25/00

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

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

MORIGGI, J

Telephone No. +49 89 2399-2692



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/067696

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/EP2006/067696

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-11
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	



2. Citations and explanations

see separate sheet



Re Item V.

1. Reference

Reference is made to the following documents:

D1 : FARMACO, vol. 35, no. 11, 1980, pages 951-964

D2: WO 99/09025

2. Novelty

The compounds disclosed in the prior art documents D1 and D2 differ from formula (I) of claim 1 of the present application in the nature of the rings (D1: a pyrimidine ring instead of a pyridazine ring; D2: an indole ring instead of a phenyl, a thienyl, a cycloalkyl, or a cycloalkenyl ring). In fact, no compounds falling within formula (I) of claim 1 could be retrieved from the available prior art.

The subject-matter of claims 1-11 therefore appears to be novel in the sense of Article 33(2) PCT.

3. Inventive Step

Document D1, which can be regarded as the closest prior art to the subject-matter of claim 1, discloses aminopyrimidines with a dopaminergic activity. As previously mentioned, the compounds of formula (I) of the present claim 1 differ from the compounds disclosed in D1 in that they comprise a pyridazine ring instead of the pyrimidine ring of D1.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as how to provide further compounds that are dopamine antagonists useful for the treatment of psychotic disorders and schizophrenia.

The experimental data provided on page 29 of the description of the present application seem to indicate that the compounds of formula (I) of claim 1 possess the claimed dopamine D2 receptor antagonist activity.

Nevertheless, exchanging the pyrimidine moiety disclosed in document D1 for the structural isomer pyridazine is merely one of several straightforward possibilities from which the skilled person would select, in accordance with circumstances, without the exercise of inventive skill, in order to solve the problem posed.

The person skilled in the art would be prompted to do so all the more in view of prior art document D2. In fact, prior art document D2 discloses dopamine antagonists for the treatment of psychotic disorders and schizophrenia comprising a pyridazine ring. In view of D2, and in particular in view of the examples 1 and 17 disclosed therein, the teaching of document D2 would be such, that it would appear obvious to the person skilled in the art to replace the pyrimidine ring of the compounds disclosed in Table 2 of document D1 by a pyridazine ring, thereby arriving at the compound of formula (I) of claim 1 of the present application.

As a result, the problem underlying the present application can no longer be seen in simply the provision of further compounds that are dopamine antagonists for the treatment of psychotic disorders and schizophrenia but in the provision of further compounds that are dopamine antagonists for the treatment of psychotic disorders and schizophrenia that possess unexpected properties over those of the closest prior art document D1.

In the absence of comparative test results or other appropriate information, the modification made by the applicant appears to be arbitrary and it is not possible to decide whether the aforementioned technical problem has been solved or not.

As a consequence, the subject-matter of claims 1-11 cannot be considered as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

4. Industrial Applicability

The subject-matter of claims 1-11 appears to be industrially applicable in the sense of Article 33(4) PCT.

Remark:

The applicant's attention is also drawn to the fact that the molecular weight associated to example E39 seems erroneous.

**DERIVADOS DE PIPERIDIN-4-IL-PIRIDAZIN-3-ILAMINA COMO
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DE DOPAMINA DE RÁPIDA
DISOLUCIÓN**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que son antagonistas de los receptores 2 de dopamina de rápida disociación, a procesos para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como un ingrediente activo. Los compuestos son útiles como medicamentos para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo esquizofrenia, ejerciendo un efecto antisicótico sin producir efectos colaterales motores.

DERIVADOS DE PIPERIDIN-4-IL-PIRIDAZIN-3-ILAMINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DE DOPAMINA DE RÁPIDA DISOLUCIÓN

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que son agonistas del receptor 2 de dopamina de rápida disociación, a procesos para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como un ingrediente activo. Los compuestos son útiles como medicamentos para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo esquizofrenia, ejerciendo un efecto antipsicótico sin producir efectos colaterales motores.

Antecedentes de la Técnica Previa

J. Med. Chem. (199)m 42 (4), 730-741 revela 6-fenil-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-3-piridazinamina y compuestos análogos como inhibidores de acetilcolinesterasa.

Fármaco. Vol. 35, no. 11, 1980, páginas 951-964 divulga N-[4-piperidinil]-2-aminopirimidinas sustituidas que tiene actividad dopaminérgica, es decir, la mayoría de los compuestos divulgados son agonistas del receptor D2 de dopamina. Debido a que ninguno de los compuestos sometidos a ensayo antagonizó el compuesto estereotipado inducido por una dosis subsiguiente de apomorfina, se puede considerar además que los compuestos carecen de las propiedades bloqueadoras del receptor de dopamina. Los compuestos de la presente invención difieren en la

presencia de una piridazina en lugar de una pirimidina y el inesperado hallazgo de que carecen de un efecto antagonístico en el receptor D2 de dopamina.

Descripción de la invención

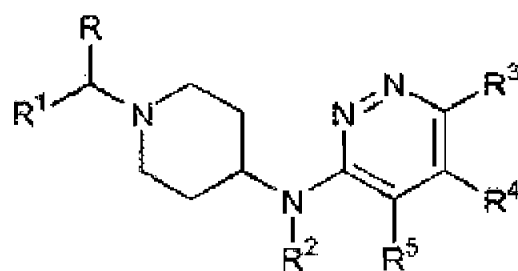
La esquizofrenia es una enfermedad mental grave y crónica que afecta a alrededor del 1% de la población. Los síntomas clínicos se evidencian en forma relativamente precoz en el transcurso de la vida, apareciendo en general durante la adolescencia o en la adultez temprana. Los síntomas de la esquizofrenia se dividen comúnmente en aquellos síntomas que se describen como positivos, incluyendo alucinaciones, delirios y pensamientos desorganizados y en aquellos síntomas que se describen como negativos, que incluyen retraimiento social, interés disminuido, pobreza de lenguaje y la incapacidad de experimentar placer. Asimismo, los pacientes esquizofrénicos padecen déficits cognitivos, tales como alteraciones en la atención y memoria. Aún se desconoce la etiología de la enfermedad, si bien existe la hipótesis de que los síntomas de la esquizofrenia se deben a la actividad anómala del neurotransmisor. La hipótesis dopaminérgica es a menudo la más predominante y sugiere que la hiperactividad de la transmisión de la dopamina es responsable de los síntomas positivos observados en los pacientes esquizofrénicos. Dicha hipótesis se basa en la observación de que los fármacos potenciadores de dopamina, tales como la anfetamina o la cocaína, pueden inducir psicosis, y en la correlación que existe entre las dosis clínicas de antipsicóticos y su potencia para bloquear los receptores D2 de dopamina. Todos los antipsicóticos comercializados median su eficacia terapéutica contra los síntomas positivos bloqueando el receptor D2 de dopamina. Exceptuando la eficacia clínica, parece que los efectos colaterales principales de los antipsicóticos, tales como los síntomas extrapiramidales (EPS, según sus

siglas en inglés) y la disquinesia tardía, también están relacionados con el antagonismo de la dopamina. Aquellos efectos colaterales debilitantes aparecen con más frecuencia en los antipsicóticos convencionales o de primera generación (por ejemplo, haloperidol). Dichos efectos son menos pronunciados en los antipsicóticos no convencionales o de segunda generación (por ejemplo, risperidona, olanzapina) e incluso están virtualmente ausentes en la clozapina, la cual se considera el antipsicótico no convencional prototípico. Entre las distintas teorías propuestas para explicar la baja incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) observados en los antipsicóticos no convencionales, la que más atrajo la atención durante los últimos quince años, es la hipótesis del multireceptor. La misma deriva de los estudios de unión al receptor que demuestran que varios antipsicóticos no convencionales interactúan con varios otros receptores de neurotransmisores además de los receptores D2 de dopamina, en particular con los receptores 5-HT₂ de serotonina, mientras que los antipsicóticos convencionales como haloperidol se unen en forma más selectiva a los receptores D2. Esta teoría ha sido cuestionada recientemente debido a que la mayoría de los antipsicóticos no convencionales ocupan completamente los receptores 5-HT₂ de serotonina en dosis relevantes desde el punto de vista clínico, si bien aún difieren en la inducción de efectos colaterales motores. Como una alternativa a la hipótesis del multireceptor, Kapur y Seeman (*"Does fast dissociation from the receptor D2 de dopamina explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis"*, Am. J. Psychiatry 2001, 158:3 p.360-369) han propuesto que los antipsicóticos no convencionales se pueden distinguir de los antipsicóticos convencionales por las velocidades en las que se disocian de los receptores D2 de dopamina. La rápida disociación del receptor D2 lograría que un antipsicótico se adaptara más a la transmisión fisiológica de la dopamina, permitiendo un efecto antipsicótico sin efectos colaterales motores. Esta hipótesis es, en particular, más convincente cuando se considera la clozapina y la quetiapina. Estos dos fármacos

presentan las velocidades de disociación más rápidas de los receptores D2 de dopamina y conllevan el menor riesgo de inducción de síntomas extrapiramidales (EPS) en seres humanos. A la inversa, los antipsicóticos convencionales relacionados con un alto predominio de síntomas extrapiramidales (EPS), son los antagonistas de los receptores D2 de dopamina de más lenta disociación. Por consiguiente, la identificación de nuevos fármacos con base en su velocidad de disociación del receptor D2 parece ser una estrategia válida para proporcionar nuevos antipsicóticos no convencionales. Un objetivo adicional es combinar propiedades de rápida disociación con selectividad para los receptores D2 de dopamina. Se cree que el perfil del receptor múltiple de los antipsicóticos actuales no convencionales es la causa de otros efectos colaterales, tales como el aumento de peso y la diabetes. Durante un cierto tiempo se ha ignorado la búsqueda de antagonistas D2 selectivos como un enfoque del tema, si bien los inventores creen que el uso de compuestos más selectivos en la práctica clínica puede reducir la aparición de trastornos metabólicos relacionados con los fármacos antipsicóticos actuales no convencionales.

El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar compuestos novedosos que son antagonistas del receptor D2 de dopamina de rápida disociación, los cuales poseen un perfil farmacológico conveniente como se explicó con anterioridad, en particular efectos colaterales motores reducidos e interacciones moderadas o insignificantes con otros receptores que dan como resultado un menor riesgo de desarrollo de trastornos metabólicos.

Este objetivo se logra mediante los compuestos novedosos presentes de acuerdo con la Fórmula (I):



(I)

sus sales, hidratos y solvatos aceptables para uso farmacéutico y sus formas estereoisoméricas, en los cuales

R es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹ es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales está seleccionado, en forma independiente, del grupo que consiste de

hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, perfluoro-alquilo C₁₋₄,

dialquil C₁₋₄ amino; tienilo; tienilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo y alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; o cicloalqueno C₅₋₇;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ es halo, alquilo C₁₋₄ o perfluoro- alquilo C₁₋₄; y

R⁴ y R⁵ son cada uno, en forma independiente, hidrógeno o halo.

Los compuestos de acuerdo con la invención son antagonistas de los receptores D₂ de rápida disociación, cuya actividad no se atribuye a ninguno de los derivados de 6-fenil-N-[4-piperidinil]-3-piridazinamina mencionados en J Med Chem (1999), 42 (4), 730-741, ni en ninguna de las N-[4-piperidinil]-2-aminopirimidinas sustituidas mencionadas en Fármaco, Vol. 35, no. 11, 1980, páginas 951-964. Esta propiedad hace que los compuestos de acuerdo con

la invención sean especialmente adecuados para uso como un medicamento en el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno de delirio, trastorno sicótico breve, trastorno sicótico compartido, trastorno sicótico debido a una afección médica general, trastorno sicótico inducido por sustancias, trastorno sicótico no especificado; psicosis asociada a demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado, trastorno Bipolar I, trastorno Bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado; trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno agudo por estrés, trastorno por estrés postraumático; retardo mental; trastorno generalizado del desarrollo; trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos de conducta antisocial; trastorno de personalidad del tipo paranoide, trastorno de personalidad del tipo esquizoide, trastorno de personalidad del tipo esquizotípico; trastornos de tic nervioso, síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias; abstinencia de sustancias; tricotilomanía.

Un experto en la técnica puede realizar una selección de compuestos con base en los datos experimentales que se proveen en la Parte Experimental que aparece más adelante. Cualquier selección de compuestos está comprendida dentro del alcance de la presente invención.

Por ejemplo, la invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I), en los cuales R^3 es trifluorometilo; y R , R^4 y R^5 son hidrógeno.

Otros compuestos interesantes de fórmula (I) son aquellos en los cuales R^2 es hidrógeno o metilo.

De particular interés son los compuestos de Fórmula (I) en los cuales R^1 es 4-fluorofenilo o 3,4-difluorofenilo.

Entre los compuestos de Fórmula (I), los más interesantes son *N*-[1-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina: y *N*-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina.

En toda la presente solicitud, el término "alquilo C_{1-4} " cuando se utiliza en forma individual y en combinaciones tales como "alquilo C_{1-4} ", "perfluoroalquilo C_{1-4} ", "dialquil C_{1-4} amino", incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo; el término "alquilo C_{1-6} " incluye metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo y hexilo; "perfluoroalquilo C_{1-4} " incluye, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo y nonafluorobutilo;

cicloalquilo C_{3-8} incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; cicloalquenilo C_{5-7} incluye ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

La definición de sales aceptables para uso farmacéutico comprende las formas de sales de adición ácidas no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden formar. Dichas sales pueden obtenerse tratando la forma básica de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido halohídrico, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo

ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido propanóico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico, ácido pamoico y ácido mandélico. A la inversa, dichas formas de sales se pueden convertir en formas libres mediante el tratamiento con una base apropiada.

El término solvatos se refiere a hidratos y alcoholatos que los compuestos de Fórmula (I) pueden formar.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas", según se utiliza con anterioridad en la presente, define todas las formas isoméricas posibles que los compuestos de Fórmula (I) pueden tener. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, dichas mezclas contienen todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura básica molecular. Más particularmente, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R- o S-; los sustituyentes en los radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración cis- o trans-. Los compuestos que incluyen enlaces dobles pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho enlace doble. Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de Fórmula (I) están comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula (I) preparados según los procesos que se describen a continuación pueden estar sintetizados en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar unas de otras siguiendo

los procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) se pueden convertir en las correspondientes formas de sales diastereoméricas mediante la reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por medio de un álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) involucra la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras pueden derivar además de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Con preferencia, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos utilizarán convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

Farmacología

A fin de encontrar compuestos antipsicóticos activos contra síntomas positivos, los cuales tengan un perfil de seguridad mejorado (baja incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) y ningún trastorno metabólico), los inventores han seleccionado compuestos que interactúan de manera selectiva con el receptor D2 de dopamina y que se disocian rápidamente de dicho receptor. En principio, los compuestos se seleccionaron para determinar su afinidad por D2 en un ensayo de unión utilizando [^3H]espiperona y membranas de células de receptores D2L humanos. Los compuestos que presentaron una IC_{50} inferior a 1 μM fueron sometidos a un ensayo indirecto adaptado de un método publicado por Josee E. Leysen y Walter Gommeren,

Journal of Receptor Research, 1984, 4(7), 817-845, a fin de evaluar su velocidad de disociación.

Los compuestos fueron adicionalmente seleccionados en un panel de más de 50 receptores convencionales acoplados a la proteína G (CEREP, según sus siglas en inglés) y se descubrió que tenían un perfil limpio, es decir, una baja afinidad por los receptores evaluados.

Algunos de los compuestos se evaluaron además en modelos *in vivo* tales como la "Prueba de émesis inducida por apomorfina en perros" y la "Prueba de apomorfina en ratas" y se descubrió que eran oralmente biodisponibles.

En vista de la farmacología mencionada con anterioridad acerca de los compuestos de Fórmula (I), se determina que son adecuados para uso como un medicamento, en particular para uso como un antipsicótico. Más especialmente, los compuestos son adecuados para uso como un medicamento en el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno de delirio, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico no especificado; psicosis asociada a demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado, Trastorno Bipolar I, trastorno Bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado; trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno agudo por estrés, trastorno por estrés postraumático;

retardo mental; trastorno generalizado del desarrollo; trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención/hiperactividad trastornos de conducta antisocial; trastorno de personalidad del tipo paranoide; trastorno de personalidad del tipo esquizoide, trastorno de personalidad del tipo esquizotípico; trastornos de tic nervioso, Síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias; abstinencia de sustancias; tricotilomanía.

A fin de optimizar el tratamiento de pacientes que padecen de un trastorno como el mencionado en el párrafo anterior, los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse en forma conjunta con otros compuestos psicotrópicos. Por consiguiente, en el caso de esquizofrenia, se pueden destinar a síntomas negativos y cognitivos.

La presente invención proporciona además un método de tratamiento de animales de sangre caliente que padecen de dichos trastornos, en el cual dicho método comprende la administración sistémica de una cantidad terapéutica de un compuesto de Fórmula (I) eficaz en el tratamiento de los trastornos descritos con anterioridad.

La presente invención se refiere además al uso de compuestos de Fórmula (I) como se definió con anterioridad para la elaboración de un medicamento, en particular un medicamento antipsicótico, más especialmente un medicamento para el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno de delirio, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico no especificado; psicosis asociada a demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual trastorno depresivo no especificado, Trastorno Bipolar,

trastorno Bipolar II trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado; trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno agudo por estrés, trastorno por estrés postraumático; retardo mental; trastorno generalizado del desarrollo; trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos de conducta antisocial; trastorno de personalidad del tipo paranoide, trastorno de personalidad del tipo esquizoide, trastorno de personalidad del tipo esquizotípico; trastornos de tic nervioso, Síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias; abstinencia de sustancias; tricotilomanía.

Los expertos en el tratamiento de dichas enfermedades podrán determinar la cantidad diaria terapéuticamente eficaz, a partir de los resultados de los ensayos presentados más adelante. Una cantidad diaria terapéuticamente eficaz estaría en el orden desde alrededor de 0,01 mg/kg hasta alrededor de 10 mg/kg de peso corporal, con más preferencia desde alrededor de 0,05 mg/kg hasta alrededor de 1 mg/kg de peso corporal

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un vehículo aceptable para uso farmacéutico y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

A fin de facilitar la administración, los compuestos de la invención pueden formularse de acuerdo con varias formas farmacéuticas a los fines de la administración. Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), su sal de adición básica o

ácida aceptable para uso farmacéutico, su forma estereoquímicamente isomérica, su forma *N*-óxido y su profármaco, o cualquier subgrupo o combinación del mismo pueden formularse en varias formas farmacéuticas a los fines de la administración. En cuanto a las composiciones apropiadas, pueden mencionarse todas las composiciones generalmente empleadas para la administración de fármacos en forma sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo, se combina en una mezcla a fondo con el vehículo aceptable para uso farmacéutico, cuyo vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas en función de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son convenientes en forma de dosificación farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para administración oral, rectal, percutánea, mediante inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, al preparar composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico convencional tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más convenientes, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. En el caso de las composiciones parenterales, el vehículo generalmente contendrá agua estéril, al menos en gran parte, si bien se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para facilitar la solubilidad. Las soluciones inyectables pueden prepararse, por ejemplo, de modo que el vehículo contenga solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución de glucosa y salina. Las soluciones inyectables pueden prepararse, por

ejemplo, de modo que el vehículo contenga solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución de glucosa y salina. Las soluciones inyectables que contienen los compuestos de Fórmula (I) pueden formularse en un aceite para acción prolongada. Los aceites apropiados para este fin son, por ejemplo, aceite de maní, aceite de ajonjolí, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintético de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de éstos y otros aceites. Pueden prepararse además suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden utilizarse vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. Además se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo contiene de manera opcional un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado en forma opcional con aditivos adecuados de cualquier origen en cantidades menores, cuyos aditivos no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de varios modos, por ejemplo, como parche transdérmico, como aplicación sobre la piel, como ungüento. Las sales de adición básicas o ácidas de los compuestos de Fórmula (I), debido a su solubilidad en agua aumentada en comparación con la correspondiente forma ácida o básica, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas con anterioridad en forma de dosificación unitaria a fin de facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria, según se utiliza en el presente contexto, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones

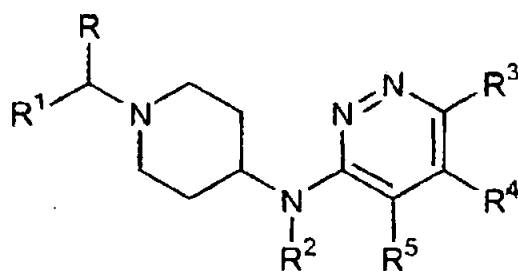
unitarias, en la cual cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias comprenden comprimidos (incluyendo comprimidos con ranura o comprimidos recubiertos), cápsulas, pildoras, paquetes en polvo, obleas, supositorios, soluciones inyectables o suspensiones y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Debido a que los compuestos de acuerdo con la invención son compuestos potentes que pueden administrarse por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administración oral son especialmente convenientes.

A fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, puede ser conveniente utilizar α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina. Asimismo, los co-solventes tales como los alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en las composiciones farmacéuticas.

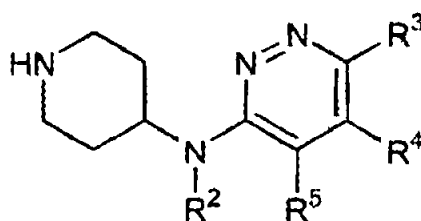
Preparación

Los compuestos de Fórmula (I),



(I)

donde R, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definieron con anterioridad, se preparar haciendo reaccionar un intermediario de fórmula (II),

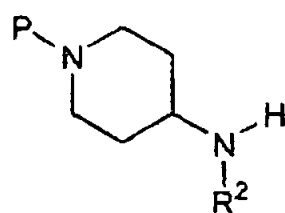


(II)

donde R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definieron en la fórmula (I), con un intermediario de fórmula R₁-C(=O)-R, donde R y R¹ son como se definieron con anterioridad, en presencia de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio, un catalizador ácido adecuado, tal como ácido acético, en un solvente inerte de reacción adecuado tal como 1,2-dicloroetano.

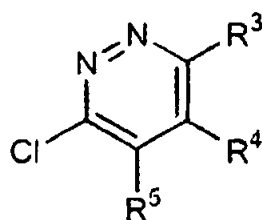
Los intermediarios de fórmula (II) se prepararon haciendo reaccionar un derivado de piperidina protegido de fórmula (IV),

18



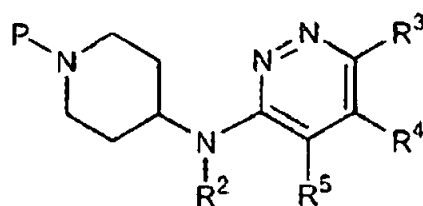
(IV)

donde P representa un grupo protector adecuado, tal como butiloxycarbonilo, con 3-cloropiridazina de fórmula (V),



(V)

en presencia de un catalizador adecuado, tal como yoduro de potasio, en condiciones de reacción adecuadas, tal como en una fusión, y luego se desprotegió el grupo protector en el intermediario (VI)



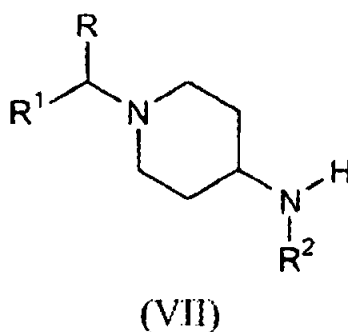
(VI)

en condiciones adecuadas, tal como ácido clorhídrico en metanol para el grupo terc-butiloxycarbonilo.

Los intermediarios de fórmula (V) están disponibles, ya sea

comercialmente, o se preparan mediante procedimientos similares a los que se describen en la bibliografía química (para $R^3 = CF_3$, véase *Tetrahedron*, 1999, 55(52), 15067-15070).

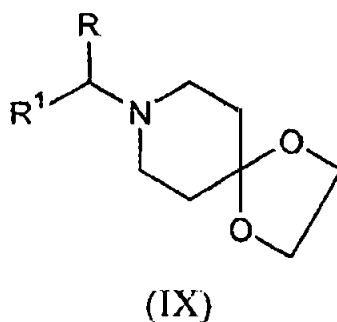
Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse además haciendo reaccionar una 3-cloropiridazina de fórmula (V) con un derivado de piperidina de fórmula (VII)



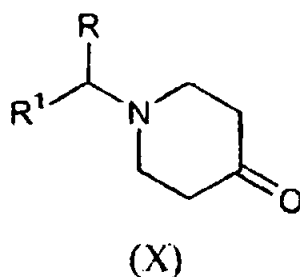
en presencia de una base adecuada tal como diisopropilamina en un solvente adecuado tal como un alcohol, por ejemplo, 1-butanol, a una temperatura elevada.

Los intermediarios de fórmula (VII) se prepararon haciendo reaccionar 4,4-etilendioxipiperidina (VIII) con un intermediario de fórmula $R_1C(=O)-R$, en presencia de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio, un catalizador ácido adecuado tal como ácido acético, en un solvente inerte de reacción adecuado tal como 1,2-dicloroetano.

El intermediario resultante de fórmula (IX)

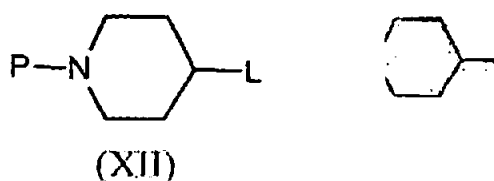


se desprotegió mediante el tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico para proporcionar un intermediario de fórmula (X)

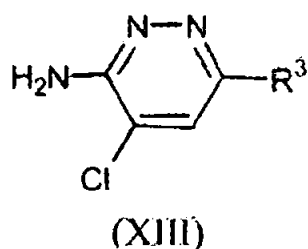


el cual luego se hizo reaccionar con una amina de fórmula R^2-NH_2 (XI), en presencia de un agente reductor adecuado tal como hidrógeno, un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón en un solvente inerte de reacción adecuado tal como etanol.

Los intermediarios de fórmula (II) en los cuales R^5 representa cloro se prepararon haciendo reaccionar una piperidina de fórmula (XII)



en la cual L representa un grupo saliente tal como tosilo, con una piridazina de fórmula (XIII)



en la cual R^3 es como se definió con anterioridad, en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio, en un solvente aprótico tal como dimetilformamida y luego se desprotegió el grupo protector en el intermediario de fórmula (VI) en condiciones adecuadas, tal como ácido clorhídrico en metanol para el grupo *tert*-butiloxycarbonilo.

Los intermediarios de fórmula (XIII) pueden prepararse a partir de piridazinas de fórmula (V) mediante aminación y posterior halogenación.

Parte Experimental

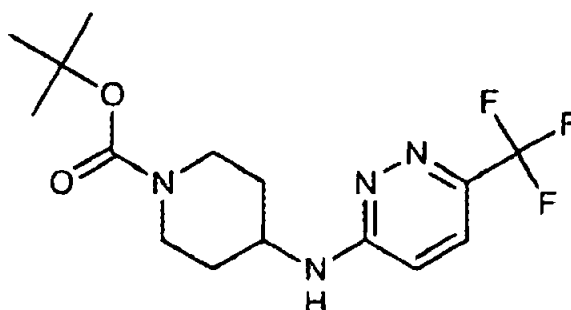
Química

Se llevó a cabo la purificación final de los Ejemplos (E1 - E45) ya sea mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando el eluyente descrito o mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Hyperprep RP 18 BDS (Shandon) (8 μ m, 200 mm, 250 g). Se utilizaron tres fases móviles (fase móvil A: 90 % 0,5 % acetato de amonio + 10 % acetonitrilo; fase móvil B: metanol; fase móvil C: acetonitrilo) para correr un método de gradiente comenzando con 75 % A y 25 % B con una velocidad de flujo de 40 ml/min, se mantuvo durante 0,5 minutos en las mismas condiciones, seguido por un aumento de la velocidad de flujo hasta 80 ml/min en 0,01 minutos hasta 50 % B y 50 % C en 41 minutos, hasta 100 % C en 20 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 4 minutos.

Los espectros ^1H se registraron en un espectrómetro Bruker DPX 360. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto a tetrametilsilano.

Descripción 1

4-{[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (D1)

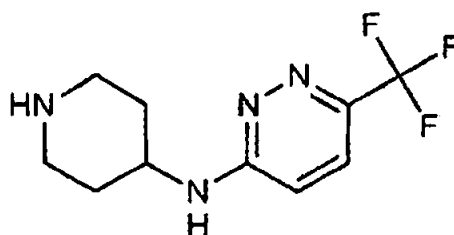


Una mezcla de 3-cloro-6-trifluorometil-piridazina (4,4 g, 24,1 mmol) preparada mediante un procedimiento similar al que se describe en *Tetrahedron*, 1999, 55 (52), 15067-15070), 4-amino-1-terc-butiloxycarbonilpiperidina (9,63 g, 48,1 mmol) y yoduro de potasio (cat.) se calentó en una fusión a 150°C durante 30 minutos. Luego de este período, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó y el solvente se evaporó *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (silice; 1 %-4 % amoníaco en metanol (7 M) / diclorometano) para proporcionar D1 (7,06 g, 85 %). $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ requiere 346; Hallado 347 (MH^+)



Descripción 2

N-piperidin-4-il-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (D2)

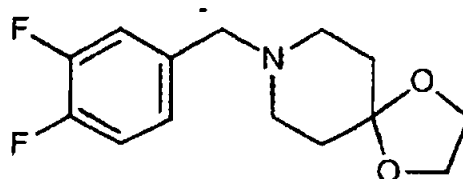


Una solución de D1 (7,06 g, 20,4 mmol) y ácido clorhídrico / isopropanol (6N, 100 ml) en metanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego de este período, los solventes se evaporaron al vacío y el residuo se trituroó con acetonitrilo. El producto sólido se separó por filtración y se secó para proporcionar D2 como la sal diclorhidrato (6,05 g, 95 %). $C_{10}H_{13}F_3N_4$ requiere 246; Hallado 247 (MH^+).

La sal diclorhidrato (D2) se utilizó en forma directa en la preparación posterior de los compuestos de ejemplo o de manera alternativa se convirtió en la base libre antes del uso. La base libre se preparó mediante la disolución de la sal di-clorhídrica en agua, alcalinizando con carbonato de sodio y extrayendo con diclorometano. Luego del secado ($MgSO_4$), los solventes se evaporaron al vacío para proporcionar la base libre (D2a).

Descripción 3

8-(3,4-difluorobencil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (D3)

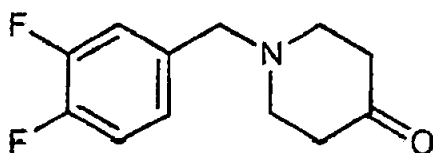


Una solución de 3,4-difluorobenzaldehído (4,40 g, 30,9 mmol),

4,4-etilendioxi-piperidina (4,40 g, 30,9 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (6,40 g, 30,2 mmol) y ácido acético (1,8 g, 30,0 mmol) en dicloroetano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego de este período, la mezcla de reacción se lavó con hidróxido de sodio 1N. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y los solventes se evaporaron al vacío para proporcionar D3 (7,9 g, 98 %). $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_2$ requiere 269; Hallado 270 (MH^+).

Descripción 4

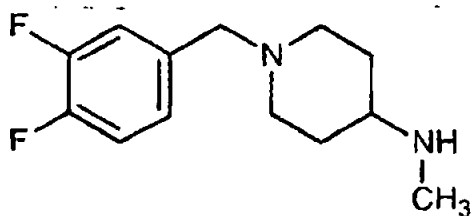
1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-ona (D4)



Una solución de D3 (7,9 g, 29,4 mmol) en ácido clorhídrico (5N, 150 ml) se calentó a 50°C durante 2 horas. Luego de este período, la mezcla de reacción se lavó con éter de diisopropilo (100 ml) y luego con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (100 ml). La mezcla luego se extrajo con diclorometano y los extractos se secaron (MgSO_4) y los solventes se evaporaron *al vacío* para proporcionar D4 (5,4 g, 82 %). $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}$ requiere 225; Hallado 226 (MH^+).

Descripción 5

1-(3,4-difluorobencil)-N-metilpiperidin-4-amina (D5)

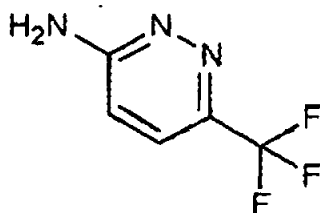


Una suspensión de D4 (5,4 g, 24 mmol), solución de tiofeno (4 % en

diisopropiléter; 2 ml), solución de metilamina (40 % en agua, 10 ml) y 10 % de paladio sobre carbón (2 g) en metanol (150 ml) se hidrogenaron a presión atmosférica y temperatura hasta que se recuperó 1 eq. (~600 ml) de hidrógeno. Luego de este período, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna (silice; 5 %-10 % amoníaco en metanol / diclorometano) para proporcionar D5 (4,7 g, 81 %). $C_{13}H_{18}F_2N_2$ requiere 240; Hallado 241 (MH^+).

Descripción 6

6-trifluorometil-3-piridazinamina (D6)

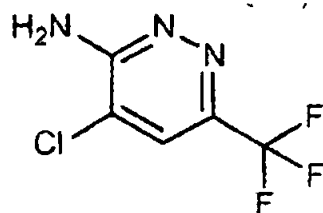


Una mezcla de 3-cloro-6-trifluorometil-piridazina (1,6 g, 8,8 mmol) (preparada mediante un procedimiento similar al que se describe en *Tetrahedron*, 1999, 55 (52), 15067-15070) e hidróxido de amonio (30 ml) en THF (10 ml) se calentó a 100°C en un reactor de microondas (Emrys Optimizer; 0-9 Barr) durante 1 hora. Luego de este período, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y los solventes se evaporaron *al vacío* para proporcionar D6 (1,3 g, 93 %). $C_5H_4F_3N_3$ requiere 163; Hallado 164 (MH^+)

50

Descripción 7

4-cloro-6-trifluorometil-3-piridazinamina (D7)



Una mezcla de D6 (4,0 g, 24,5 mmol) y N-clorosuccinimida (3,3 g, 24,5 mmol) en acetonitrilo (160 ml) se calentó a 70°C durante 18 horas. Luego de este período, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de columna (sílice; 3 %-5 % metanol / diclorometano) para proporcionar D7 (1,6 g, 33 %). $C_5H_3ClF_3N_3$ requiere 197; Hallado 198 (MH^+).

Descripción 8

4-[[4-cloro-6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (D8)

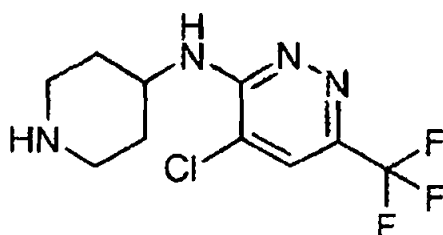
A una solución en dimetilformamida (50 ml) a 0°C, bajo nitrógeno, se agregó NaH (60 % en aceite; 390 mg, 8,1 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Antes se agregó *tert*-butil éster del ácido 4-(toluen-4-sulfonilo)-piperidin-1-carboxílico (2,9 g, 8,1 mmol) gota a gota, disuelto en dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción luego se calentó entre 80 - 90°C durante 6 horas. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, los solventes se evaporaron *al vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y los solventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice; 3

57

% metanol en diclorometano) para proporcionar D8 (1,1 g, 37 %).
 $C_{15}H_{20}ClF_3N_4O_2$ requiere 380; Hallado 381 (MH^+).

Descripción 9

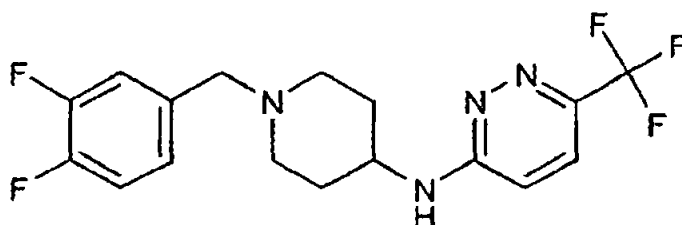
4-cloro-N-piperidin-4-il-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (D9)



Una solución de D8 (1,1 g, 2,9 mmol) y ácido clorhídrico / isopropanol (6N, 20 ml) en metanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego de este periodo, la mezcla de reacción se evaporó *al vacío*, el residuo se redisolvió en metanol y la solución se alcalinizó con amoníaco metanólico. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice; 5 % - 15 % amoníaco metanólico en diclorometano) para proporcionar D9 (70 mg, 9 %).
 $C_{10}H_{12}ClF_3N_4$ requiere 280; Hallado 281 (MH^+).

Ejemplo 1

N-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E1)

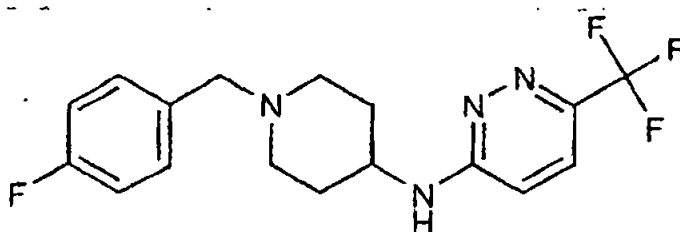


A una solución agitada de D2a (2,61 g, 10,6 mmol) y ácido acético (0,64

g, 10,6 mmol) en didoroetano (200 ml) se agregó 3,4-difluorobenzaldehído (1,52 g, 10,6 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,24 g, 10,6 mmol) a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 18 horas, la mezcla de reacción se extinguió con hidróxido de sodio 1N, se extrajo la capa orgánica, se secó y los solventes se evaporaron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice; 2 %-5 % amoníaco en metanol (7 M) / diclorometano) para proporcionar E1 (2,39 g, 61 %). $C_{17}H_{17}F_5N_4$ requiere 372; Hallado 373 (MH^+); pf: 167,7 -168,9°C. RMN ^1H (DMSO- D_6) δ 1,50 (qd, $J=11,5, 3,7$ Hz, 1 H), 1,96 (br.d, $J=12,4$ Hz, 2 H), 2,12 (td, $J=11,4, 2,6$ Hz, 2 H), 2,78 (br.d, $J=11,3$ Hz, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 3,90 (br.s, 1 H), 6,94 (d, $J=9,4$ Hz, 1 H), 7,13 - 7,19 (m, 1 H), 7,32 - 7,42 (m, 2 H), 7,53 (br.d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J=9,4$ Hz, 1 H).

Ejemplo 2

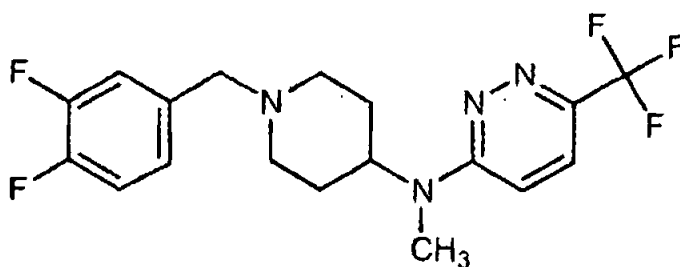
N-[1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E2)



Una suspensión de D2 (1,7 g, 5,32 mmol), 4-fluorobenzaldehído (0,66 g, 5,32 mmol), diisopropiletilamina (1,37 g, 10,6 mmol) y triacetoxiborohidruro en resina (Argonaut Technologies; 2,2 mmol/g; 3 eq.) en dicloroetano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego de este período, la mezcla de reacción se filtró y los solventes se evaporaron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice; 2 %-6 % amoníaco en metanol (7 M) / diclorometano) para proporcionar **E2** (0,79 g, 42 %). $C_{17}H_{18}F_4N_4$ requiere 354; Hallado 355 (MH^+); pf: 163,3 - 165,3°C. RMN ^1H (DMSO- D_6) δ 1,48 (q, $J=10,8$ Hz, 2 H), 1,95 (br.d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 2,09 (t, $J=11,1$ Hz, 2 H), 2,78 (br.d, $J=11,3$ Hz, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 3,89 (br.s, 1 H), 6,94 (d, $J=9,4$ Hz, 1 H), 7,15 (t, $J=8,8$ Hz, 2 H), 7,34 (dd, $J=8,3, 5,7$ Hz, 2 H), 7,53 (br.d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J=9,4$ Hz, 1 H).

Ejemplo 12

N-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-N-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E12)

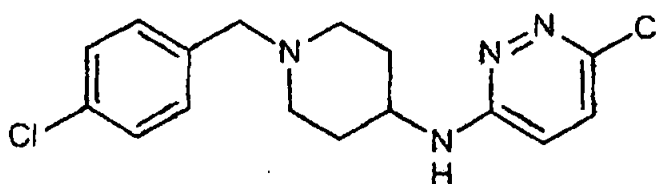


Una solución de D5 (480 mg, 2 mmol), 3-cloro-6-trifluorometilpiridazina (182 mg, 1 mmol) y diisopropiletilamina (260 mg, 2 mmol) en n-butanol (4 ml) se calentó a 190°C en un reactor de microondas (Emrys Optimizer; 0-9 Barr) durante 2 horas. Luego de este período, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, se secó ($MgSO_4$) y los solventes se evaporaron al vacío. La purificación mediante

HPLC de fase inversa (en condiciones que se describieron previamente) proporcionó **E12** (210 mg, 54 %). $C_{18}H_{19}F_5N_4$ requiere 386; Hallado 387 (MH^+) RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,74 (br.d, $J=12,0$ Hz, 2 H), 1,88 (qd, $J=12,0$, 3,9 Hz, 2 H), 2,17 (td, $J=11,8$, 2,5 Hz, 2 H), 2,96 (br.d, $J=11,6$ Hz, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,47 (s, 2 H), 4,85 (t, $J=12,1$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 1 H), 7,10 (dt, $J=10,2$, 8,1 Hz, 1 H), 7,20 (ddd, $J=11,4$, 7,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,46 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H).

Ejemplo 16

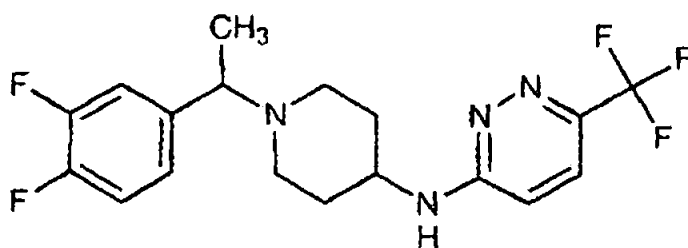
N-[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]-6-cloropiridazin-3-amina



Una solución de 1-(4-clorobencil)-piperidin-4-il amina (1 g, 4,45 mmol) (preparada mediante un procedimiento similar al que se describe en WO2001098273), 3,6-dicloropiridazina (670 mg, 4,45 mmol) y carbonato de sodio (940 mg, 8,90 mmol) en dimetilacetamida (5 ml) se calentó a 120°C en un reactor de microondas (Emrys Optimizer; 0-9 Barr) durante 40 minutos. Luego de este período, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y los solventes se evaporaron al vacío. La purificación mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (en condiciones que se describieron previamente) proporcionó **E16** (228 mg, 15%). $C_{16}H_{18}Cl_2N_4$ requiere 336; Hallado 337 (MH^+). RMN ^1H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,52 (qd, $J=11,5$, 3,5 Hz, 2 H), 2,08 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 2,16 (t, $J=11,3$ Hz, 2 H), 2,82 (d, $J=11,5$ Hz, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 3,77 - 3,87 (m, 1 H), 4,55 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 6,59 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J=7,7$ Hz, 2 H), 7,29 (d, $J=7,7$ Hz, 2 H).

Ejemplo 45

(R,S)-N-[1-(3,4-difluoro- α -metilbencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E45)

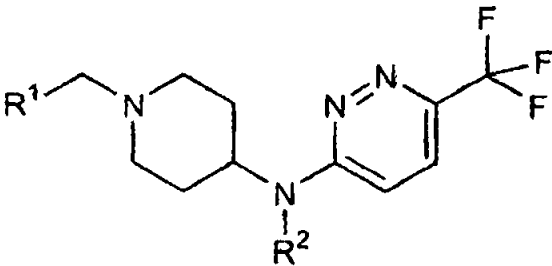


Una solución de D2a (123 mg, 0,5 mmol), 3,4-difluoroacetofenona (186 mg, 1,25 mmol) e isopropóxido de titanio (875 mg, 3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Anteriormente se agregó etanol (0,7 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora adicional. Luego de este período, se agregó cianoborohidruro de sodio (68 mg, 1,1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con dicloroetano (30 ml), se agregó agua (1 ml) y la mezcla se agitó y luego se filtró. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se redisolvió en diclorometano (30 ml), se lavó con 10% solución de carbonato de sodio y se secó (MgSO₄). La mezcla se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. La purificación mediante HPLC de fase inversa (en condiciones que se describieron previamente) proporcionó **E45** (106 mg, 55%). C₁₈H₂₀F₄N₄ requiere 368; Hallado 369 (MH⁺). RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (d, J=6,7 Hz, 3 H), 1,45 - 1,62 (m, 2 H), 2,00 - 2,08 (m, 1 H), 2,09 - 2,21 (m, 3 H), 2,70 - 2,78 (m, 1 H), 2,90 - 3,00 (m, 1 H), 3,42 (q, J=6,7 Hz, 1 H), 3,85 (br.s, 1 H), 4,97 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 6,65 (d, J=9,3 Hz, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 1 H), 7,09 (dt, J=10,1, 8,2 Hz, 1 H), 7,18 (ddd, J=11,7, 7,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=9,3 Hz, 1 H).

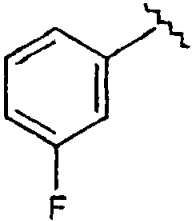
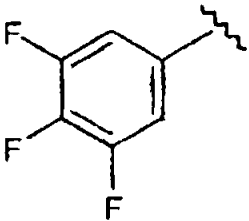
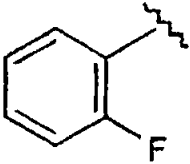
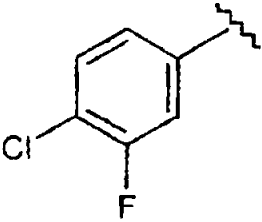
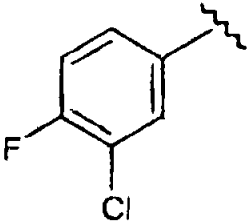
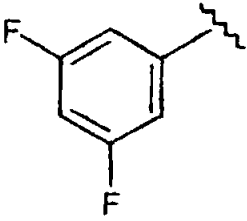
Los siguientes ejemplos (E3 - E11) se prepararon a partir de D2 o D2a

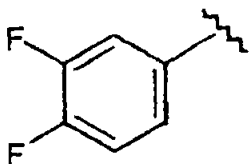
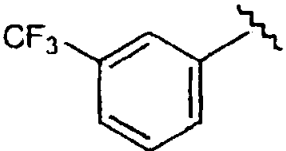
62

y el correspondiente benzaldehído mediante un procedimiento similar al que se describe en los Ejemplos 1 y 2. Los Ejemplos (E13 - E14) se prepararon a partir del correspondiente benzaldehído mediante un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 12.

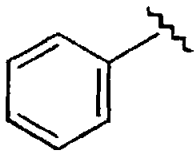
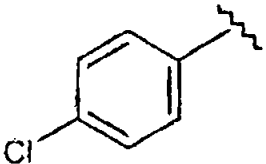
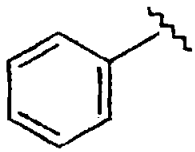


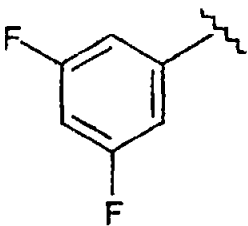
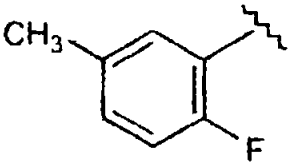
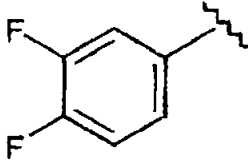
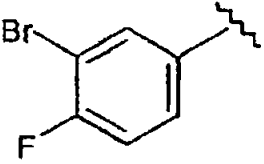
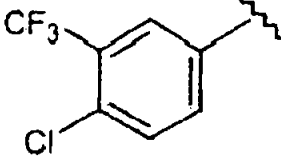
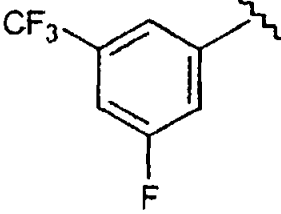
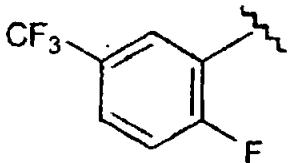
Ejemplo	R ¹ —	R ²	Peso Molecular	MH ⁺
E1		H	372	373
E2		H	354	355
E3		H	370	371
E4		H	404	405

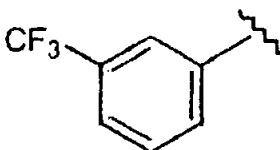
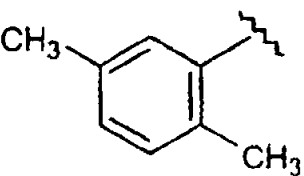
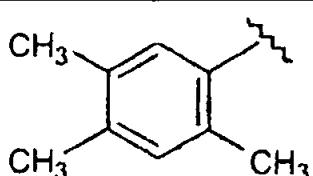
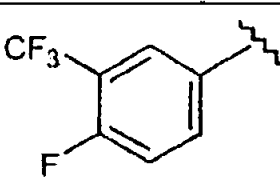
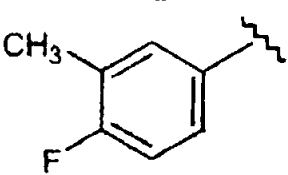
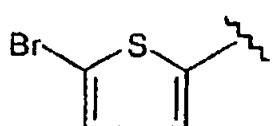
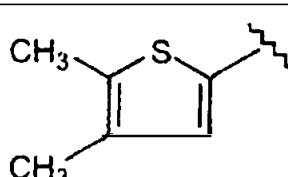
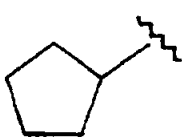
E5		H	354	355
E6		H	390	391
E7		H	328	329
E8		H	354	355
E9		H	388	389
E10		H	388	389
E11		H	372	373

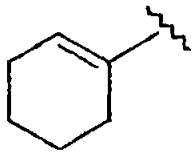
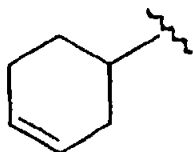
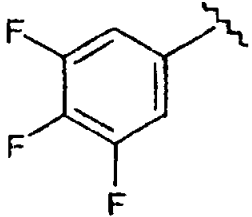
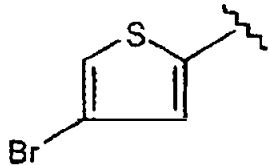
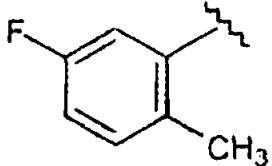
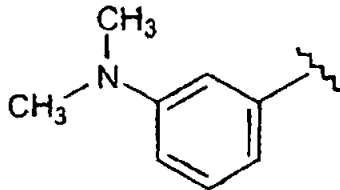
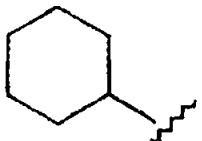
E12		CH ₃	386	387
E13		CH ₃	418	419
E14		CH ₃	342	343

Los siguientes Ejemplos (E15 - E39) se prepararon mediante procedimientos similares a los que se describieron en las Descripciones 1 - 5 y en los Ejemplos 1,2, 12 y 16.

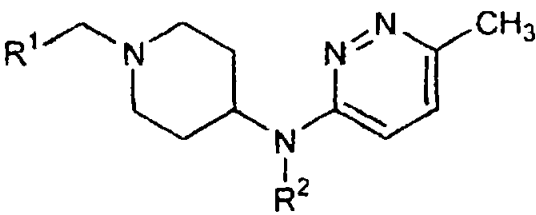
Ejemplo	R ¹ — 	R ²	Peso Molecular	MH ⁺
E15		H	302	303
E16		H	336	337
E17		CH ₃	316	317

E18		CH ₃	352	353
E19		CH ₃	348	349
E20		CH ₃	352	353
E21		CH ₃	412	413
E22		CH ₃	418	419
E23		CH ₃	402	403
E24		CH ₃	402	403

E25		CH ₃	384	385
E26		CH ₃	344	345
E27		CH ₃	358	359
E28		CH ₃	402	403
E29		CH ₃	348	349
E30		CH ₃	400	401
E31		CH ₃	350	351
E32		CH ₃	308	309

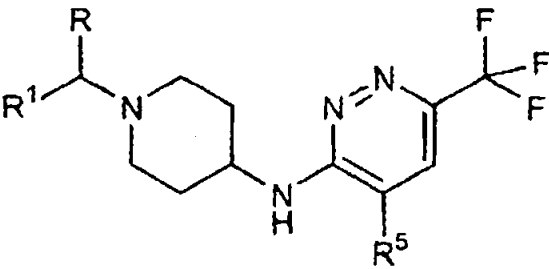
E33		CH ₃	320	321
E34		CH ₃	320	321
E35		CH ₃	370	371
E36		CH ₃	400	401
E37		CH ₃	348	349
E38		CH ₃	359	360
E39		CH ₃	336	337

El siguiente ejemplo (E40) se preparó mediante procedimientos similares a los que se describieron en las Descripciones 1 - 5 y en los Ejemplos 1, 2 y 12.

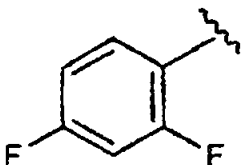
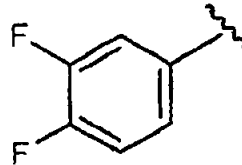
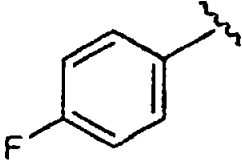
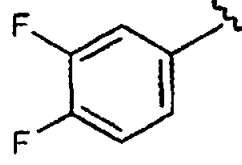


Ejemplo	R ¹ —	R ²	Peso Molecular	MH ⁺
E40		CH ₃	364	365

Los siguientes Ejemplos (E41 - E45) se prepararon mediante procedimientos similares a los que se describieron en las Descripciones 1 - 9 y en los Ejemplos 1, 2, 12, 16 y 45.



Ejemplo	R ¹ —	R	R ⁵	Peso Molecular	MH ⁺
E41		H	H	384	385

E42		H	H	372	373
E43		H	Cl	406	407
E44		CH ₃	H	368	369
E45		CH ₃	H	386	387

Los siguientes nombres se refieren a los Números de los Ejemplos:

N-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E1)

N-[1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E2)

N-[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E3)

N-[1-(3-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E4)

N-[1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E5)

N-[1-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E6)

N-[1-(ciclopentilmetil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E7)

N-[1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E8)

N-[1-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E9)

N-[1-(3-cloro-4-fluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E10)

N-[1-(3,5-difluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E11)

N-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E12)

N-[1-(3-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E13)

N-[1-(ciclopentilmetil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E14)

N-[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]-6-cloropiridazin-3-amina (E16)

N-(1-bencilpiperidin-4-il)-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E17)

N-[1-(3,5-difluorobencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E18)

N-[1-(2-fluoro-5-metilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E19)

N-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E20)

N-[1-(3-bromo-4-fluorobencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E21)

N-[1-(4-cloro-3-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E22)

N-[1-(3-fluoro-5-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E23)

N-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E24)

N-[1-(3-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E25)

N-[1-(2,5-dimetilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E26)

N-[1-(2,4,5-trimetilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E27)

N-[1-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E28)

N-[1-(4-fluoro-3-metilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E29)

N-[1-(5-bromotiofen-2-ilmetil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E30)

N-[1-(4,5-dimetiltiofen-2-ilmetil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E31)

N-[1-(ciclopentilmetil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E32)

N-[1-(1-ciclohex-1-en-ilmetil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E33)

N-[1-(1-ciclohex-3-en-ilmetil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E34)

N-[1-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E35)

N-[1-(4-bromotiofen-2-ilmetil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E36)

N-[1-(3-fluoro-6-metilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E37)

N-[1-(3-dimetilamino-bencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E38)

N-[1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-cloropiridazin-3-amina (E39)

N-[1-(3-trifluorometilbencil)piperidin-4-il]-*N*-metil-6-metilpiridazin-3-amina (E40)

N-[1-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E41)

N-[1-(2,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E42)

N-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)-4-cloro-piridazin-3-amina (E43)

N-[1-(4-fluoro- α -metilbencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (E44)

N-[1-(3,4-difluoro- α -metilbencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina

(E45)

Farmacología

Afinidad de unión *in vitro* por el receptor D2_L humano

Se descongelaron membranas congeladas de células CHO transfectadas con el receptor D2_L de dopamina humana, se homogeneizaron brevemente utilizando un homogeneizador Ultra-Turrax T25 y se diluyeron en amortiguador de ensayo Tris-HCl que contiene NaCl, CaCl₂, MgCl₂, KCl (50, 120, 2, 1 y 5 mM, respectivamente, se ajustó hasta pH 7,7 con HCl) hasta una concentración de proteína apropiada optimizada para la unión específica y no específica. Se diluyó el radioligando [³H]Espiperona (NEN, actividad específica ~70 Ci/mmol) en el amortiguador de ensayo a una concentración de 2 nmol/L. El radioligando preparado (50 µl), junto con 50 µl de cualquiera de control de DMSO 10%, Butaclamol (concentración final de 10⁻⁶ mol/l), o compuesto de interés, luego se incubó (30 minutos, 37 °C) con 400 µl de la solución de membrana preparada. La actividad unida a membrana se filtró a través de un recolector Packard Filtermate sobre placas Unifilter GF/B y se lavó con amortiguador Tri-HCl enfriado en hielo (50 mM; pH 7,7; 6 x 0,5 ml). Los filtros se dejaron secar antes de agregar líquido de centelleo y realizar el conteo en un contador de centelleo TopCount. El porcentaje de unión específica y las curvas de unión de competición se calcularon utilizando un programa informático S-Plus (Insightful). Todos los compuestos tuvieron valores pIC₅₀ >6,0, excepto E8, E25, E41, E42, E44 y E45 (pIC₅₀ > 5,2).

Disociación rápida

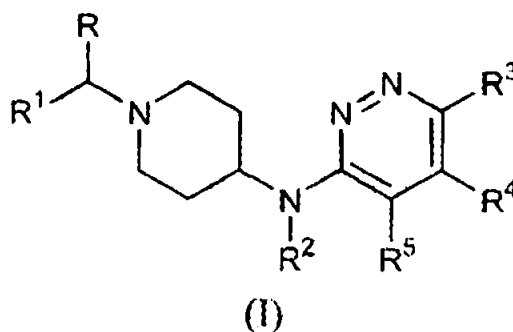
Los compuestos que presentan una IC₅₀ superior a 1 µM se sometieron a un ensayo indirecto adaptado de un método publicado por Josee E. Leysen y

Walter Gommeren, *Journal of Receptor Research*, 1984, 4(7), 817-845, a fin de evaluar su velocidad de disociación. Los compuestos a una concentración de 4 veces su IC_{50} se incubaron primero durante una hora con membranas de células del receptor D2L humano, en un volumen de 2 ml a 25°C, luego se filtraron sobre un filtro de fibra de vidrio bajo succión utilizando un aparato multividor de 40 pozos. Inmediatamente después se liberó el vacío. Durante 5 minutos se agregó sobre el filtro 0,4 ml de solución reguladora precalentada (25°C) que contenía [^3H]espiperona 1 nM. La incubación se detuvo iniciando el vacío y un enjuague inmediato con 2 x 5 ml de amortiguador enfriado en hielo. Se midió la radioactividad unida a filtro en un espectrómetro de centelleo líquido. El principio del ensayo se basó en la presunción de que cuanto más rápido se disocia un compuesto del receptor D2, más rápido se une la [^3H]espiperona al receptor D2. Por ejemplo, cuando los receptores D2 se incuban con clozapina a la concentración de 1850 nM (4 x IC_{50}), la unión de [^3H]espiperona es equivalente a 60-70% de su capacidad total de unión (calculada en ausencia de fármaco) luego de 5 minutos de incubación en filtro. Cuando se incuban con otros antipsicóticos, la unión de [^3H]espiperona varía entre 20 y 50%. Debido a que se incluyó clozapina en cada proceso de filtración, los compuestos evaluados se consideraron antagonistas D2 de rápida disociación si se disociaban tan rápido o más rápido que la clozapina. Todos los compuestos evaluados tuvieron una velocidad disociación más rápida que la de la clozapina, es decir, > 50%.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de fórmula (I)



o su sal, hidrato o solvato aceptable para uso farmacéutico, o su forma estereoisomérica, en el cual

R es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹ es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales está seleccionado, en forma independiente, del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, perfluoro-alquilo C₁₋₄, dialquil C₁₋₄amino; tienilo; tienilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo y alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; o cicloalqueno C₅₋₇;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

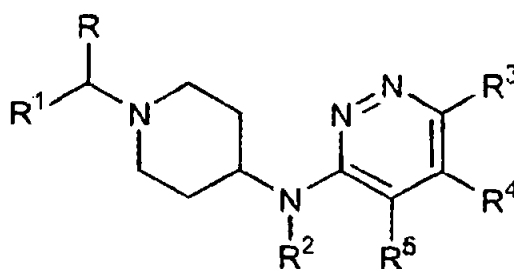
R³ es halo, alquilo C₁₋₄ o perfluoro- alquilo C₁₋₄; y

R⁴ y R⁵ son cada uno, en forma independiente, hidrógeno o halo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^3 es trifluorometilo; y R , R^4 y R^5 son hidrógeno.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^2 es hidrógeno o metilo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^1 es 4-fluorofenilo o 3,4-difluorofenilo.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto es *N*-[1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto es *N*-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina.
7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
8. Un compuesto como se definió en la reivindicación 1, para uso como un medicamento.
9. Un compuesto como se definió en la reivindicación 8, para uso como un antiespasmódico.

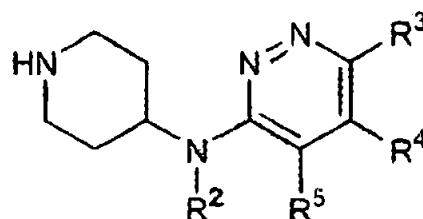
10. Un compuesto como se definió en la reivindicación 8, para uso como un medicamento en el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno de delirio, trastorno sicótico breve, trastorno sicótico compartido, trastorno sicótico debido a una afección médica general, trastorno sicótico inducido por sustancias, trastorno sicótico no especificado; psicosis asociada a demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado, Trastorno Bipolar, trastorno Bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado; trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno agudo por estrés, trastorno por estrés postraumático; retardo mental; trastorno generalizado del desarrollo; trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos de conducta antisocial; trastorno de la personalidad del tipo paranoide, trastorno de la personalidad del tipo esquizoide, trastorno de la personalidad del tipo esquizotípico; trastornos de tic nervioso, Síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias; abstinencia de sustancias; tricotilomanía.

11. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)



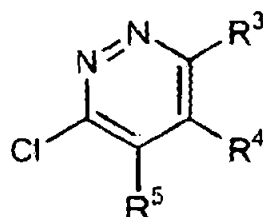
en el cual R , $R^1 - R^5$ son como se definieron en la reivindicación 1, que comprende el paso de

- (a) hacer reaccionar un intermediario de fórmula (II)

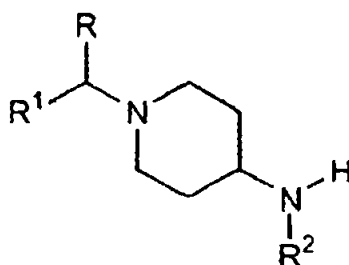


en la cual $R^2 - R^5$ son como se definieron en la reivindicación 1, con un intermediario de fórmula $R_1-C(=O)-R$, donde R y R^1 son como se definieron en la reivindicación 1, en presencia de un agente reductor y un catalizador ácido, en un solvente inerte de reacción; o

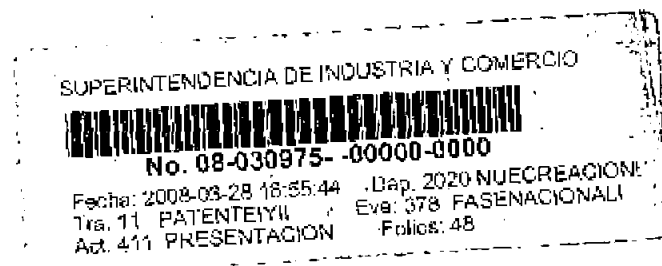
- (b) hacer reaccionar un intermediario de fórmula (V)



en el cual $R^3 - R^5$ son como se definieron en la reivindicación 1, con un intermediario de fórmula (VII)



en la cual R, R¹ y R² son como se definieron en la reivindicación 1, en presencia de una base en un solvente inerte de reacción.



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD

☐ []

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

COMPLETA ☒ [x]

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 ☐ []

FDO. B

Firma Responsable

Fecha _____
Conmutador: 3 82 08 40

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia