



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

CF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 00 16011

54. TITULO " DERIVADOS DE BIFENILO ."

Nuevo Titulo: " DERIVADOS DE BIFENILO SUSTITUIDOS " nuevo

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61K 31/165 // 31/075
31/13 // 31/185

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. APODERADO JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. #101784

CODIGO 231

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 06 MAR. 2000

202037

201



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD



00 16011

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 93

Radicación : 03016011 00000000
Fecha (AMD): 2000-03-06 16:17:24
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.** sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suiza

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) **JOSE ANTONIO LLOREDA**

País de Domicilio **SUIZA**

Departamento o Estado

Dirección **124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Suiza**

Ciudad **BASLE**

Teléfono 00941 61688 1111

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección y Domicilio **Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia**

Ciudad **BOGOTA**

Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) **Michael Bös; Guido Galley, Thierry Godel, Torsten Hoffmann, Walter Hunkeler, Patrick Schnider y Heinz Stadler.**

Identificación

**3550 Jeanne Mance, App. E 1906, Montreal, Quebec H2X 3P7, Canada.
14 Katzenbuckeweg, D-79618 Rheinfelden, Alemania; 7 Mittlere Strasse,**

Dirección

**CH-4056 Basle, Suiza; 71 Muttenserstrasse, CH-4127 Birsfelden, Suiza; 32
Im Stigler, CH-4312 Magden, Suiza; 7 Stallenrain, CH-4104 Oberwill, Suiza**

Ciudad

37 Waldhofstrasse, CH-4310 Rheinfelden, Suiza. Teléfono 00941 61688 1111

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **" DERIVADOS DE BIFENILO "**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA

☒

(33) País **EPO**

(32) Fecha **09-03-99**

(31) No. Solicitud **99104626.9**

Para Publicar a los



6 meses



12 meses



18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

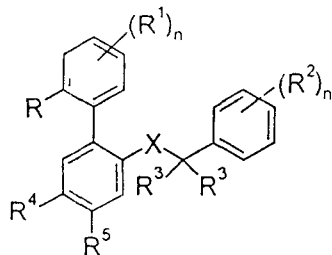
09 SET. 2000

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general



en donde

R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, amino, $-N(R^6)_2$ ó trifluorometilo;

R^1 es hidrógeno, alcoxi inferior o halógeno;

R y R^1 pueden ser conjuntamente $-CH=CH-CH=CH-$;

R^2 es halógeno, alquilo inferior o trifluorometilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^4 es hidrógeno o una amina terciaria cíclica, sustituida opcionalmente por alquilo inferior;

R^5 es hidrógeno, nitro, amino ó $-N(R^6)_2$;

R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es $-C(O)N(R^6)-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nN(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$ ó $-N(R^6)(CH_2)_n-$; y

n es 1-2;

y sales derivadas de una adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I se pueden usar para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de NK-1.

Di

Capítulo reivindicatorio

Tarjeta archivo propietarios según formato

Tarjeta archivo temático según formato

Extracto para publicación según formato

Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms

Otros Documentos

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 88816811 88888888

Folios: 93

Fecha (AMD): 2883-83-86 16:17:24

Tramite : 882 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

13/006
FECHA 25 DE 2000

4-1-88-111-111

CONCEPTO	TIPO DADO	BANCO	C. C. C. C.	C. C. C. C.	C. C. C. C.	C. C. C. C.
CONCEPTO	CONCEPTO	BANCO	C. C. C. C.	C. C. C. C.	C. C. C. C.	C. C. C. C.

4-1-88-111-111

CONCEPTO

CONCEPTO

CONCEPTO

5-1-88-111-111

5-1-88-111-111

5-1-88-111-111

5-1-88-111-111

5-1-88-111-111



ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Tratado de Amistad y Comercio suscrito el 14 de Marzo de 1908 entre Suiza y Colombia, que establece la "Cláusula de la Nación más favorecida".

Suiza, que constituye uno de los países signatarios de la Convención Europea de Patentes vigente desde el 7 de octubre de 1977, convención en virtud de la cual se expiden las Patentes Europeas, es uno de los países respecto de los cuales se ha solicitado la correspondiente patente (**Solicitud No. (99104626.9** , tal como se desprende del texto de la solicitud en relación con la cual reclamo prioridad.

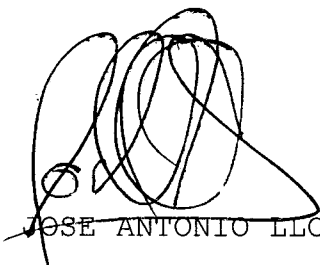
- b) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidos a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4.

- c) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "**Trato de la nación más favorecida**" para los países Miembros del mismo.
- d) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó **la solicitud cuya prioridad ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA 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 encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 15.256. 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.

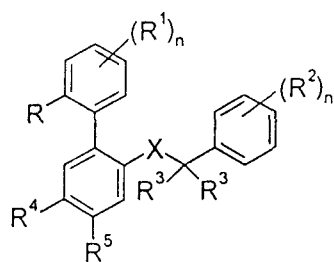


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general



en donde

R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, amino, $-N(R^6)_2$ ó trifluorometilo;

R^1 es hidrógeno, alcoxi inferior o halógeno;

R y R^1 pueden ser conjuntamente $-CH=CH-CH=CH-$;

R^2 es halógeno, alquilo inferior o trifluorometilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^4 es hidrógeno o una amina terciaria cíclica, sustituida opcionalmente por alquilo inferior;

R^5 es hidrógeno, nitro, amino ó $-N(R^6)_2$;

R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es $-C(O)N(R^6)-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nN(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$ ó $-N(R^6)(CH_2)_n-$; y

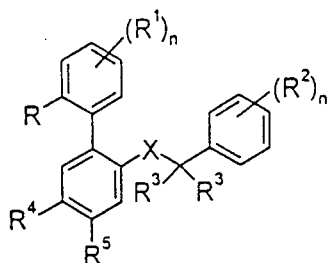
n es 1-2;

y sales derivadas de una adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I se pueden usar para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de NK-1.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general

5



en donde

- 10 R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, amino, $-N(R^6)_2$ ó trifluorometilo;
- R^1 es hidrógeno, alcoxi inferior o halógeno;
- R y R^1 pueden ser conjuntamente $-CH=CH-CH=CH-$;
- R^2 es halógeno, alquilo inferior o trifluorometilo;
- 15 R^3 es hidrógeno o alquilo inferior;
- R^4 es hidrógeno o una amina terciaria cíclica, sustituida opcionalmente por alquilo inferior;
- R^5 es hidrógeno, nitro, amino ó $-N(R^6)_2$;
- R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;
- 20 X es $-C(O)N(R^6)-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nN(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$ ó $-N(R^6)(CH_2)_n-$; y
- n es 1-2;

y sales derivadas de una adición ácida farmacéuticamente aceptables.

- 25 Los compuestos de la fórmula I y sus sales se caracterizan por propiedades terapéuticas valiosas. Sorprendentemente se ha hallado que los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de la Neuroquinina 1

(NK-1, sustancia P). La sustancia P es un undecapéptido que se produce de modo natural, perteneciente a la familia de péptidos de la taquiquinina, llamándose así esta última por su rápida acción contráctil en el tejido muscular liso extravascular.

El receptor de la sustancia P es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G.

Los receptores neuropeptídicos de la sustancia P (NK-1) se encuentran distribuidos ampliamente en el sistema nervioso mamífero (especialmente cerebro y ganglios medulares), el sistema circulatorio y tejidos periféricos (especialmente el duodeno y yeyuno) y están involucrados en la regulación de un número de diversos procesos biológicos.

Las acciones central y periférica de la sustancia P taquiquinina de mamífero se han asociado con numerosos estados inflamatorios incluyendo migraña, artritis reumatoide, asma y enfermedad del intestino inflamado, así como la mediación del reflejo emético y la modulación de trastornos del sistema nervioso central (SNC), tales como la enfermedad de Parkinson (Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214), ansiedad (Can. J. Fys., 1997, 75, 612-621) y depresión (Science, 1998, 281, 1640-1645).

La evidencia de la utilidad de los antagonistas del receptor de taquiquinina contra el dolor, cefalea, especialmente migraña, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atenuación del síndrome de abstinencia de la morfina, cambios cardiovasculares, edema, tal como edema causado por lesión térmica, enfermedades inflamatorias crónicas tales como ar-

tritis reumatoide, asma/ hiperreactividad bronquial y otras enfermedades respiratorias, incluyendo rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, lesión ocular y enfermedades inflamatorias oculares, se presenta en "Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Farmacol., 13, 23-93, 1993.

Además, los antagonistas del receptor de la Neuroquinina 1 están siendo desarrollados para el tratamiento de un número de trastornos fisiológicos asociados con un exceso o desequilibrio de taquiquinina, en concreto de sustancia P. Ejemplos de estados en los que se ha implicado la sustancia P incluyen trastornos del sistema nervioso central, tales como ansiedad, depresión y psicosis (WO 95/16679, WO 95/18124 y WO 95/23798).

Los antagonistas del receptor de la neuroquinina-1 también son útiles para el tratamiento de la cinetosis y para el tratamiento del vómito inducido.

Además, en The New England Journal of Medicine, Vol. 340, No. 3 190-195, 1999, se ha descrito la reducción de emesis inducida por cisplatina por un antagonista selectivo del receptor de neuroquinina-1.

Además, la US 5.972.938 describe un método para el tratamiento de un trastorno psicoimmunológico o psicossomático mediante la administración de un antagonista de receptor de taquiquinina, tal como el receptor de NK-1.

Los objetos de la presente invención son los compuestos de la fórmula I y las sales derivadas farmacéuticamente

aceptables, la preparación de los compuestos mencionados anteriormente, los medicamentos que los contengan y su elaboración, así como el uso de los compuestos mencionados anteriormente en el control o prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos de la clase referida al principio o en la elaboración de los medicamentos correspondientes.

Las indicaciones que más se prefieren de acuerdo con la presente invención son aquéllas que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de ciertos trastornos depresivos o emesis, por la administración de antagonistas de receptores de NK-1. Un episodio depresivo grande se ha definido como un período de al menos dos semanas durante las cuales, durante la mayor parte del día o casi durante todo el día, se experimenta un estado depresivo o la pérdida de interés o placer en todas o casi todas las actividades.

Las siguientes definiciones de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

En la forma en la que se han empleado aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo alquilo con una cadena lineal o ramificada de 1-7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares.

Los grupos alquilo inferior preferidos son grupos con 1-4 átomos de carbono.

El término "alcoxi inferior" denota un grupo en el que los residuos alquilo son como se han definido anteriormente, los cuales están unidos mediante un átomo de oxígeno.

El término "halógeno" denota cloro, yodo, fluoro y
5 bromo.

El término "cicloalquilo" denota un grupo carbocíclico saturado, que contiene de 3-6 átomos de carbono.

El término "amina terciaria cíclica" denota, por ejemplo, pirrol-1-ilo, imidazol-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo,
10 morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-tiomorfolin-4-ilo o 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo. El preferido es el grupo piperazina.

El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos,
15 tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico y similares.

20 Los ejemplares preferidos son compuestos, en los cuales X es $-C(O)N(R^6)-$, en donde R^6 es metilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

Ácido 2'-metil-bifenil-2-carboxílico-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

25 Ácido 2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida y

Ácido 2'-cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida.

Otros compuestos que también son preferidos son aquellos en los que X es $-N(R^6)-CO-$, en donde R^6 es metilo. Ejemplos de dichos compuestos son:

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-
5 4-nitro-bifenil-2-il)-isobutiramida,

N-(4-amino-2'-metil-bifenil-2-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-
4-metilamino-bifenil-2-il)-isobutiramida,

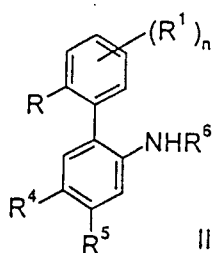
10 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-bifenil-2-il)-isobutiramida y

N-(2'-amino-bifenil-2-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida.

Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales
15 farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por métodos conocidos en el campo, por ejemplo, por los procesos descritos a continuación, los cuales comprenden

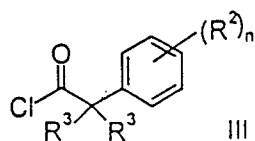
a) la reacción de un compuesto de fórmula

20

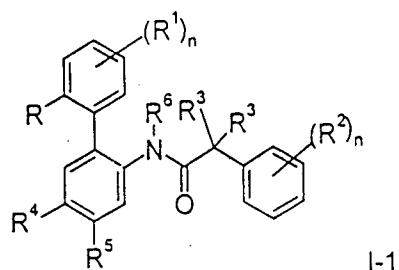


25

con un compuesto de fórmula

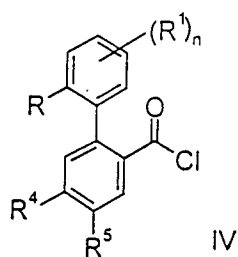


para dar un compuesto de fórmula

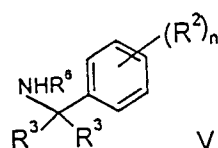


en donde R^1-R^6 , R y n tienen los significados dados anteriormente, ó

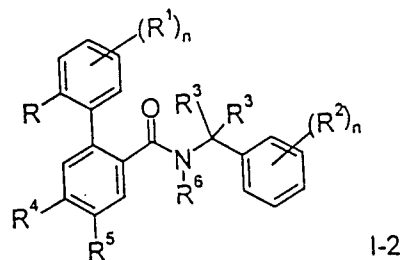
10 b) la reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



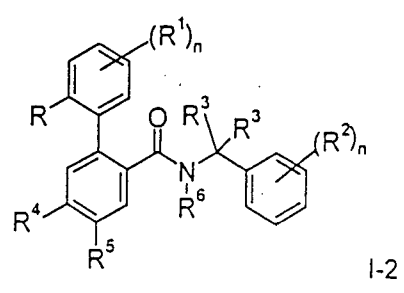
para dar un compuesto de fórmula



en donde R^1-R^6 , R y n tienen los significados dados anteriormente ó

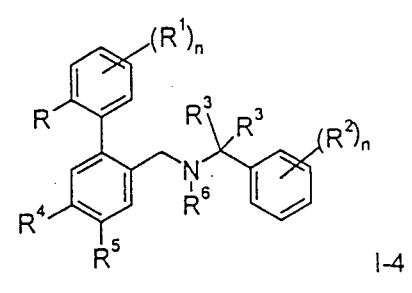
c) reduciendo un compuesto de fórmula

5



a un compuesto de fórmula

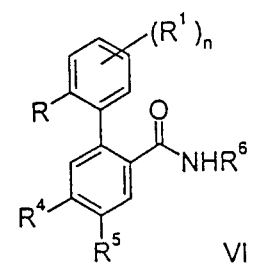
10



en donde las definiciones de los sustituyentes se han
15 dado anteriormente, ó

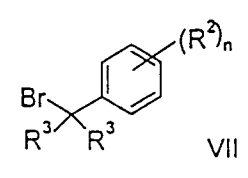
d) la reacción de un compuesto de fórmula

20

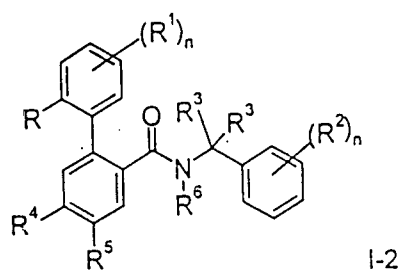


con un compuesto de fórmula

25



para dar un compuesto de fórmula

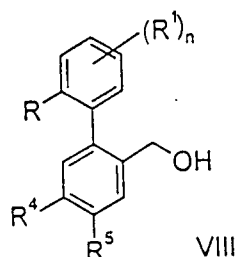


5

en donde las definiciones de los sustituyentes se han
dado anteriormente, o

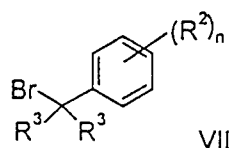
e) la reacción de un compuesto de fórmula

10



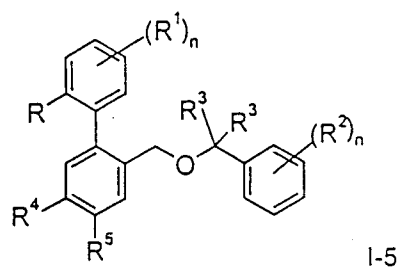
15

con un compuesto de fórmula



20

para dar un compuesto de fórmula

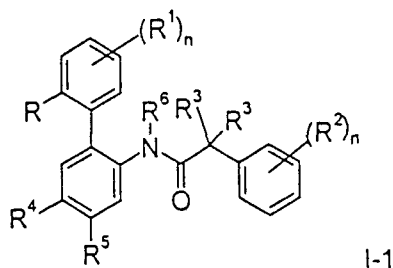


25

en donde las definiciones de los sustituyentes se han
 dado anteriormente, ó

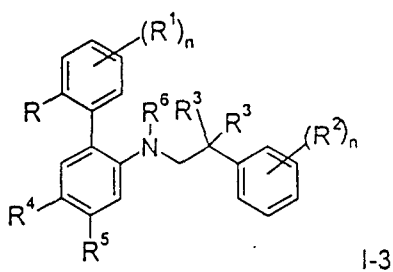
f) reduciendo un compuesto de fórmula

5



para dar un compuesto de fórmula

10

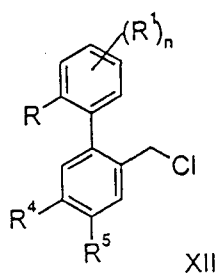


15

en donde las definiciones de los sustituyentes se han
 dado anteriormente, ó

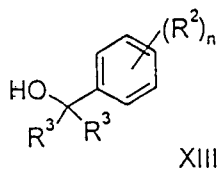
g) la reacción de un compuesto de fórmula

20



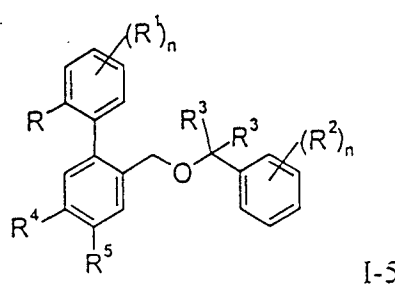
25

con un compuesto de fórmula



para dar un compuesto de fórmula

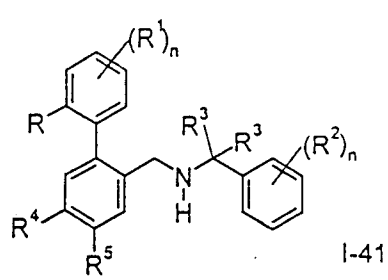
5



en donde las definiciones de los sustituyentes se han
dado anteriormente, ó

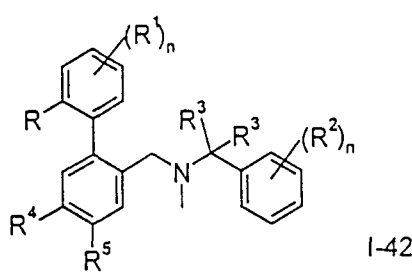
10 h) la metilación de un compuesto de fórmula

15



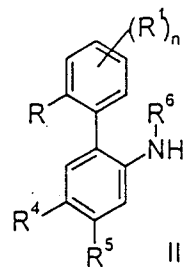
para dar un compuesto de fórmula

20



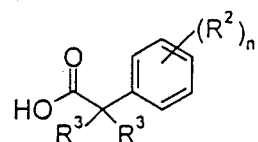
en donde las definiciones de los sustituyentes se han
25 dado anteriormente, ó

i) la reacción de un compuesto de fórmula



5

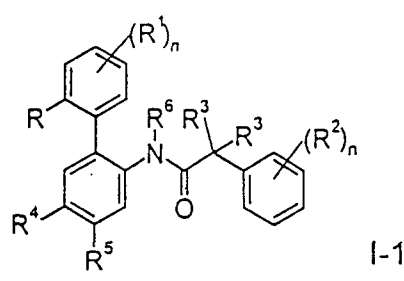
con un compuesto de fórmula



10

XIII

para dar un compuesto de fórmula



15

I-1

en donde las definiciones de los sustituyentes se han
dado anteriormente, ó

20

j) modificando uno o más sustituyentes R¹-R⁶ ó R dentro
de las definiciones dadas anteriormente, y

si se desea, convirtiendo el compuesto obtenido en una
sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

25

De acuerdo con la variante a) del proceso, a una solu-
ción enfriada de un compuesto de la fórmula II, por ejemplo
2'-metil-4-nitro-bifenil-2-amina y DIPEA (N-
etildiisopropil-amina) se añaden a una solución de un com-
puesto de la fórmula III, por ejemplo cloruro de 2-(3,5-

bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo en diclorometano y la mezcla se agita a temperaturas entre 35-40°C. El compuesto deseado de la fórmula I-1 se aísla tras una purificación con buenos rendimientos.

5 La variante b) del proceso describe la reacción de un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V, para dar un compuesto de la fórmula I-2. La reacción se lleva a cabo de modo convencional, por ejemplo en un solvente, tal como una mezcla de tolueno y en presencia de
10 trietilamina. La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora.

De acuerdo con la variante c) del proceso, un compuesto de la fórmula I-2 se reduce a un compuesto de la fórmula I-4. Esta reacción se lleva a cabo con un agente reductor, tal como LiAlH_4 o $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, de modo convencional.

15 La variante d) del proceso describe la reacción de un compuesto de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula VII, para dar un compuesto de la fórmula I-2. Esta reacción se lleva a cabo por la desprotonación de un compuesto de la fórmula VI con KHMDS (hexametildisilazida potásica) y la
20 adición posterior de un compuesto de la fórmula VII. Un solvente adecuado es tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

De acuerdo con la variante e) del proceso, se prepara un compuesto de la fórmula I-5. Esta reacción se lleva a
25 cabo por la desprotonación de un compuesto de la fórmula VIII con NaH y la adición posterior de un compuesto de la fórmula VII. Esta reacción se lleva a cabo de modo convencional.

Otro método para la preparación de un compuesto de la fórmula I se describe en la variante f) del proceso. Un compuesto de la fórmula I-1 se reduce a un compuesto de la fórmula I-3 de modo convencional, por ejemplo con LiAlH_4 o $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$.

De acuerdo con la variante g), un compuesto de la fórmula XII reacciona con un compuesto de la fórmula XIII para dar un compuesto de la fórmula I-5. Esta reacción se lleva a cabo de modo convencional con NaH en presencia de un solvente, tal como DMF.

La variante h) de la reacción describe la metilación de un compuesto de la fórmula I-41 con formalina y NaBH_4 para dar un compuesto de la fórmula I-42.

La variante i) del proceso describe los procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula I-1, en donde un compuesto de la fórmula XIII se activa con CDI y la adición posterior de un compuesto de la fórmula II da un compuesto de la fórmula I-1.

La formación de la sal se realiza a temperatura ambiente de acuerdo con métodos los cuales son conocidos por sí mismos y los cuales son familiares a cualquier experto en el campo. Entran en consideración no sólo sales con ácidos inorgánicos, sino también sales con ácidos orgánicos. Hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metan-sulfonatos, *p*-toluensulfonatos y similares son ejemplos de dichas sales.

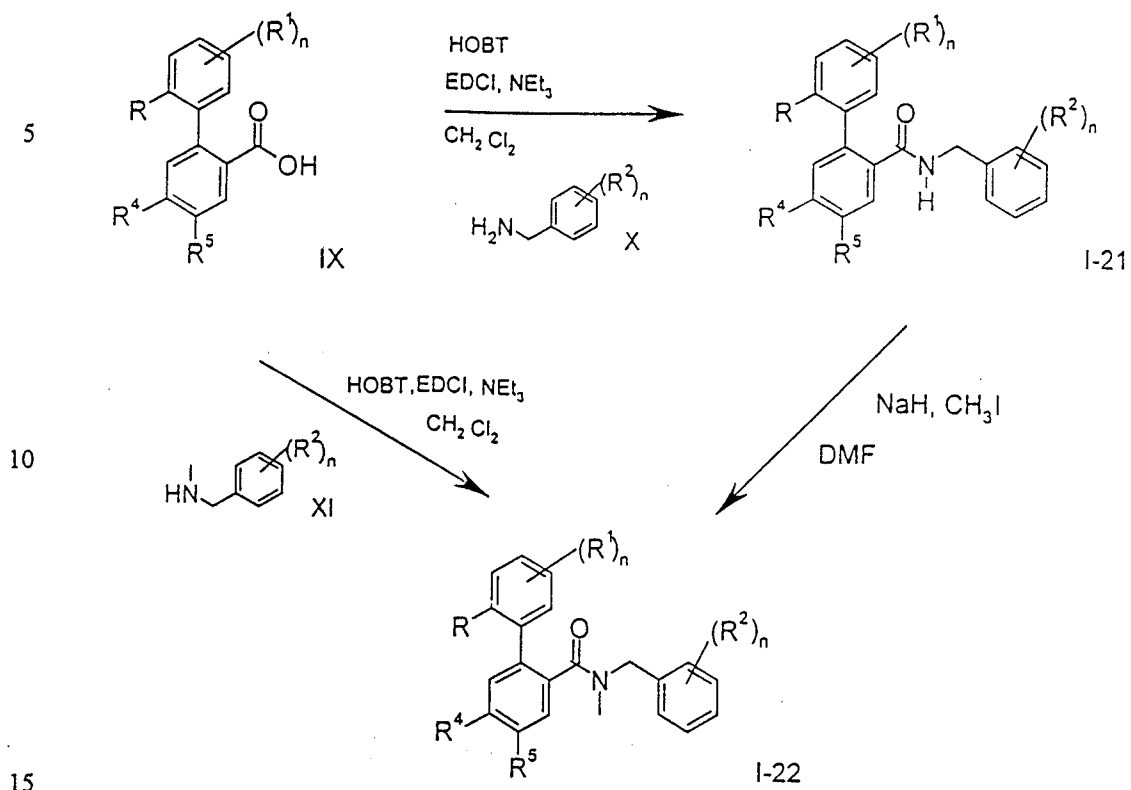
Los siguientes esquemas 1-5 describen en más detalle los procesos para la preparación de compuestos de la fórmula

la I. Los materiales de partida de las fórmulas II, III, IX, X, XI, XII, XIII, XIV y XV son compuestos conocidos y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en el campo.

5 En los esquemas se han usado las siguientes abreviaturas:

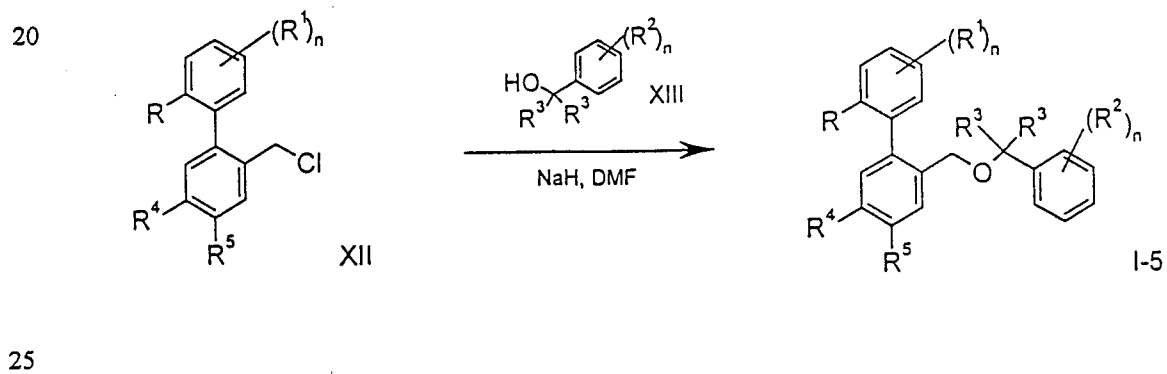
	EDCI	Hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	HOBT	1-hidroxibenzo-triazol
10	DMF	dimetilformamida
	CDI	1,1'-carbonildiimidazoltetrahidrofurano
	TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina
	KHMDS	hexametildisilazida potásica
	NaBH ₄	borohidruro de sodio
15	NaCNBH ₄	cianoborohidruro de sodio
	TFA	ácido trifluoroacético
	DIEA	N,N-diisopropiletilamina

Esquema 1



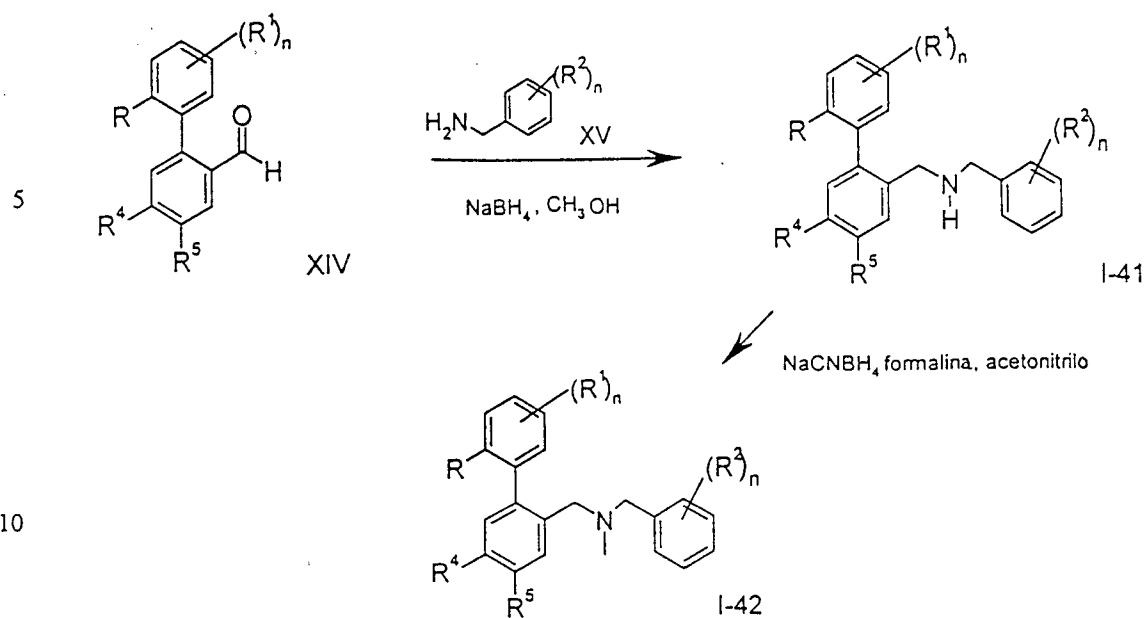
Los sustituyentes se han dado anteriormente.

Esquema 2



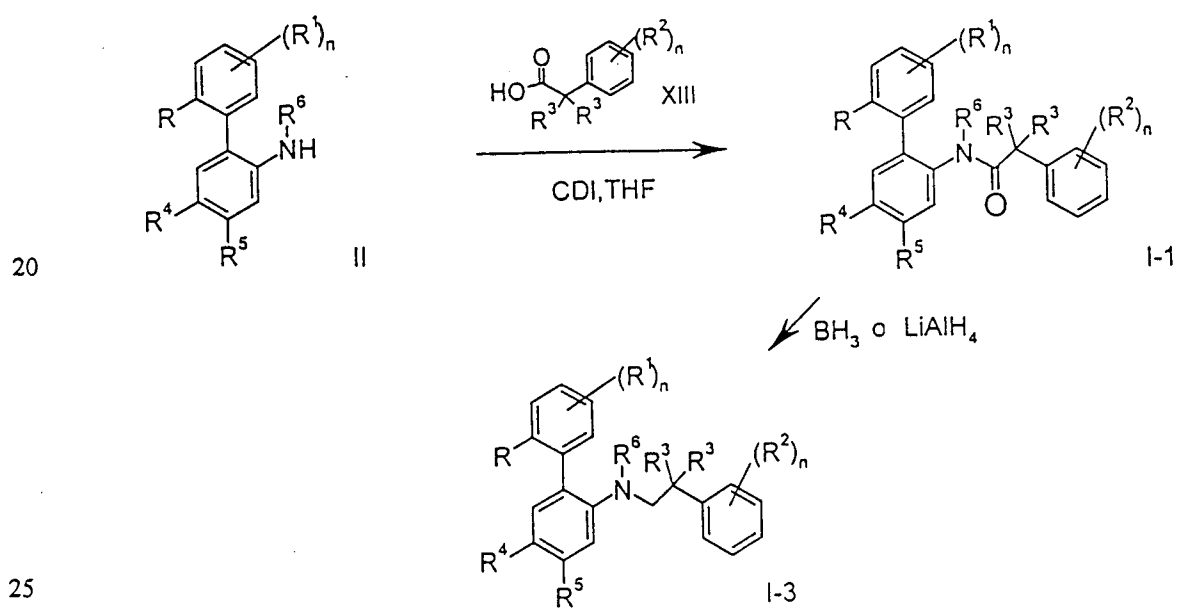
La definición de los sustituyentes se ha dado anteriormente.

Esquema 3



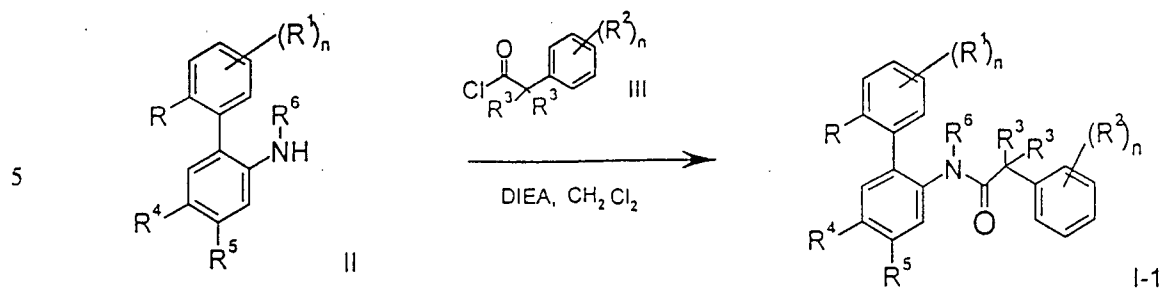
La definición de los sustituyentes se ha dado anteriormen-
te.

Esquema 4



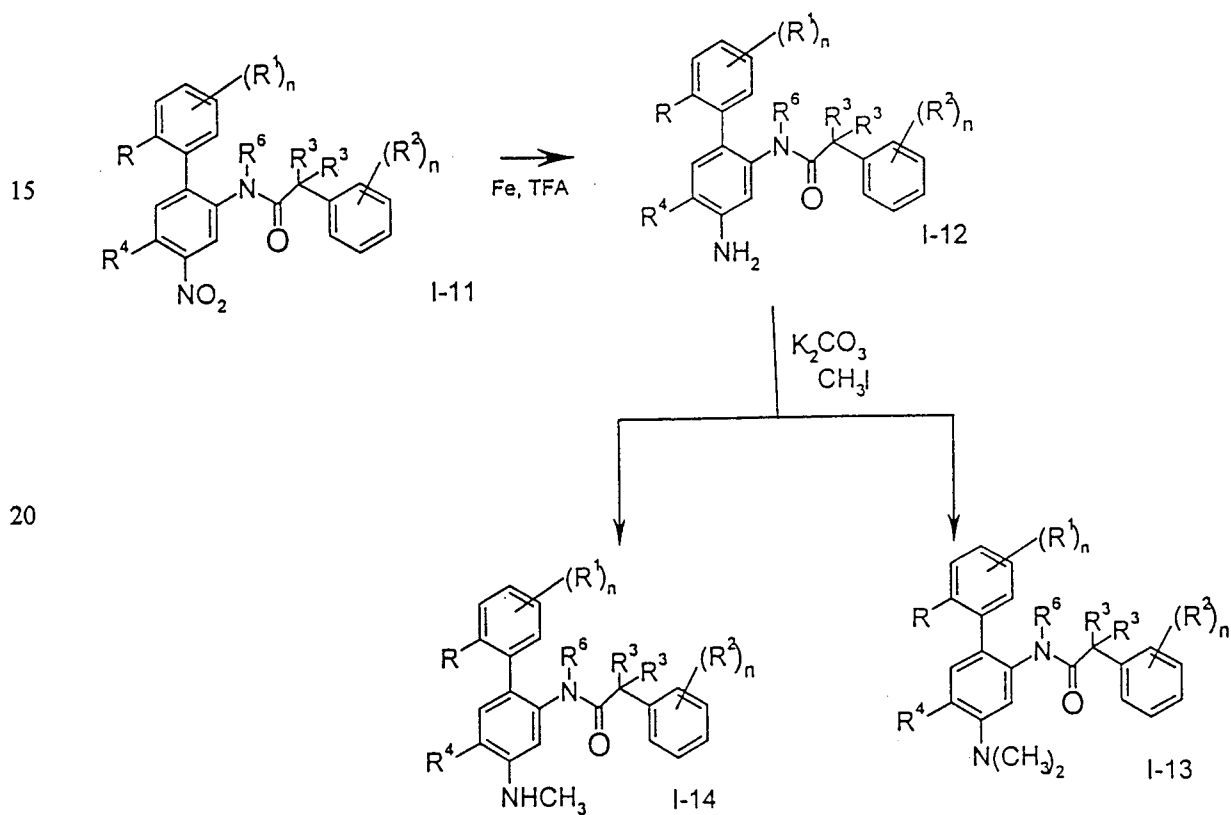
La definición de los sustituyentes se ha dado ante-
riormente.

Esquema 5



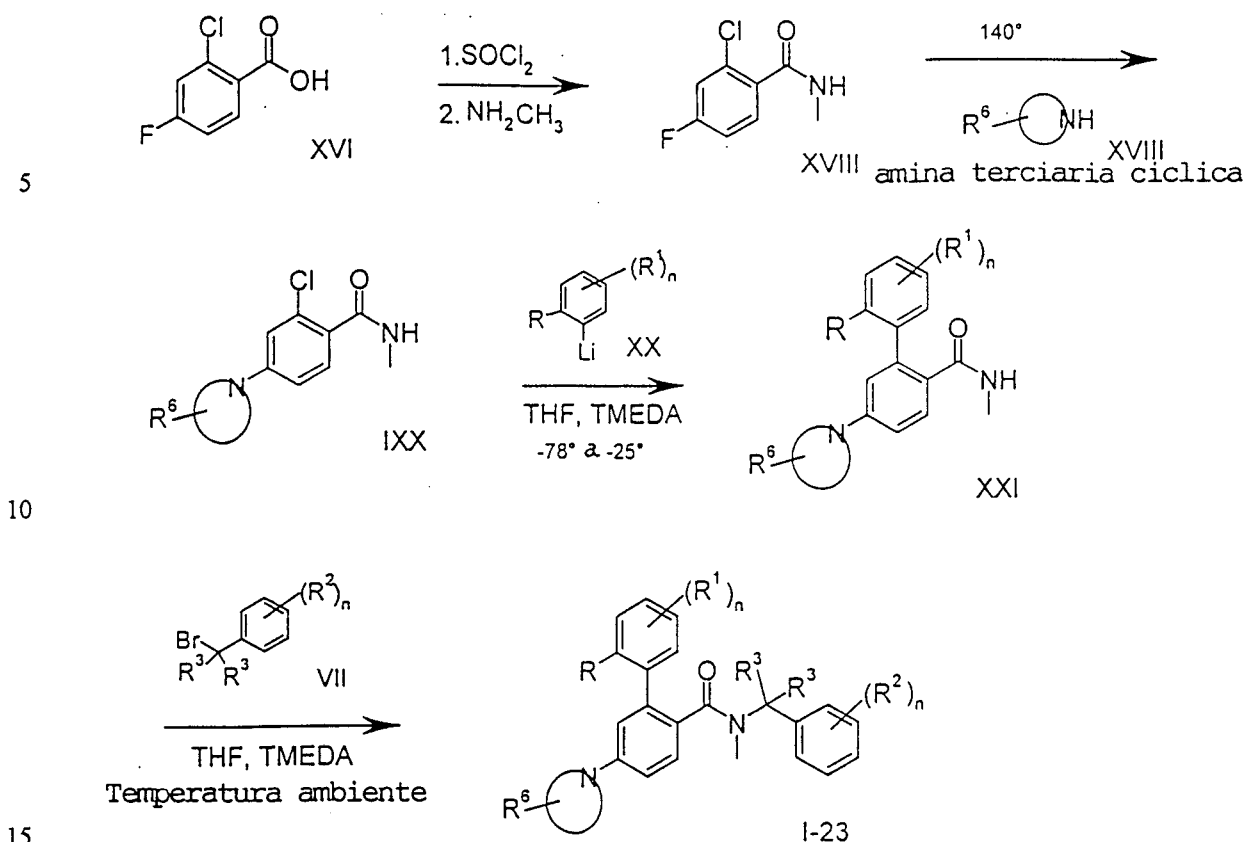
La definición de los sustituyentes se ha dado ante-
10 riormente.

Esquema 6



La definición de los sustituyentes se ha dado ante-
riormente.

Esquema 7



La definición de los sustituyentes se ha dado anteriormente.

Como se ha mencionado al principio, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha hallado que los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de la Neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P).

Los compuestos se investigaron de acuerdo con los tests dados de aquí en adelante.

La afinidad de los compuestos del test por el receptor NK₁ se evaluaron con receptores NK₁ humanos en células CHO

infectadas con el receptor NK₁ humano (usando el sistema de expresión del virus Semliki) y sustancia P radiomarcada con [³H] (concentración final 0,6 nM). Los ensayos de unión se realizaron en tampón HEPES (50 mM, pH 7,4) con BSA (0.04 %), leupeptina (8 µg/ ml), MnCl₂ (3mM) y fosforamidón (2 µM). Los ensayos de unión consistieron en 250 µl de suspensión de membrana (1,25x10⁵ células/ tubo de ensayo), 0,125 µl de tampón de agente de desplazamiento y 125 µl de sustancia P [³H]. Las curvas de desplazamiento se determinaron con al menos siete concentraciones del compuesto. Los tubos de ensayo se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual los contenidos de los tubos se filtraron rápidamente al vacío a través de filtros GF/C previamente humedecidos durante 60 minutos con PEI (0,3 %) con 2 lavados de 2 ml cada uno con tampón HEPES (50 mM, pH 7,4). La radioactividad retenida en los filtros se midió por conteo de centelleo. Todos los ensayos se realizaron por triplicado en al menos dos experimentos por separado.

La afinidad por el receptor NK-1, dada como pK_i, se encuentra entre 8,00-9,00 para los compuestos preferidos. Ejemplos de dichos compuestos son:

N-(4-amino-2'-metil-bifenil-2-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida	8,28
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-4-metilamino-bifenil-2-il)-isobutiramida	8,01
ácido 2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida	8,84

Excipientes adecuados para supositorios son p.e. aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para la variación de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Estas también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y podría, por supuesto, ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, sería apropiada una dosis diaria de entre 10 y 1000 mg por persona de un compuesto de la fórmula general I, aunque el citado límite superior se puede superar cuando sea necesario.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius.

Ejemplo 1

Ácido bifenil-2-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida

a) Ácido bifenil-2-carboxílico 3,5-bis-trifluorometilbencilamida

A una solución de 0,79 g (4 mmoles) de ácido bifenil-2-carboxílico en 30 ml de CH_2Cl_2 , 1,12 ml (8 mmoles) de trietilamina, 0,60 g (4 mmoles) de 1-hidroxi-benzotriazol y

0,76 g (4 mmoles) de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, se añadieron 1,167 g (4 mmoles) de 3,5-bis(trifluorometil)-bencilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con 50 ml de 0,5N HCl y 50 ml de H_2O . Las capas acuosas se extrajeron con 50 ml de CH_2Cl_2 , Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1) para dar 0,93 g (73%) de ácido bifenil-2-carboxílico 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida en forma de sólido incoloro, p.f. 86-87°.

b) Ácido bifenil-2-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

A una solución de 0,63 g (1,50 mmoles) de ácido bifenil-2-carboxílico 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida en 10 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 0,08 g (1,98 mmoles) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Tras la adición de 0,15 ml (2,4 mmoles) de yoduro de metilo a 0°, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuyó entre 50 ml de H_2O , 50 ml de salmuera y 50 ml de CH_2Cl_2 . Las fases se separaron, la capa acuosa se lavó dos veces con 50 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , acetato de etilo/ CH_2Cl_2 15:1) para dar 0,50 g (76 %) de ácido bifenil-2-carboxílico(3,5-bis-

trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido incoloro, p.f. 97-88°.

Ejemplo 2

Ácido bifenil-2-carboxílico(3,5-dicloro-bencil)-metil-amida

5 De modo análogo al descrito en el Ejemplo 1a), se obtuvo a partir de ácido bifenil-2-carboxílico y ácido 3,5-diclorobencilamina bifenil-2-carboxílico 3,5-diclorobencilamida en forma de sólido incoloro, p.f. 152-153°, el cual se metiló como se describe en el Ejemplo 1b) para dar
10 ácido bifenil-2-carboxílico(3,5-dicloro-bencil)-metil-amida en forma de sólido incoloro, p.f. 126-128°.

Ejemplo 3

Ácido bifenil-2-carboxílico metil-(3-metil-5-trifluorometil-bencil)-amida

15 De modo análogo al descrito en el Ejemplo 1a), se obtuvo a partir de ácido bifenil-2-carboxílico y ácido 3-metil-5-trifluorometil-bencilamina bifenil-2-carboxílico 3-metil-5-trifluorometil-bencilamida en forma de sólido incoloro, p.f. 126,7-127,1°, el cual se metiló como se describe
20 en el Ejemplo 1b) para dar ácido bifenil-2-carboxílico metil-(3-metil-5-trifluorometil-bencil)-amida en forma de aceite incoloro, MS(EI): 383(M⁺).

Ejemplo 4

Ácido 2'-bromo-bifenil-2-carboxílico 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida

25 De modo análogo al descrito en el Ejemplo 1a), se obtuvo a partir de ácido 2'-bromo-bifenil-2-carboxílico y ácido 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina 2'-bromo-bifenil-

2-carboxílico 3,5-bis-trifluorometil-bencilamida en forma de sólido incoloro, MS(EI): 502(M⁺).

Ejemplo 5

**Ácido 2'-bromo-bifenil-2-carboxílico 3,5-dicloro-
5 bencilamida**

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 1a) se obtuvo a partir de ácido 2'-bromo-bifenil-2-carboxílico y ácido 3,5-diclorobencilamina 2'-bromo-bifenil-2-carboxílico 3,5-dicloro-bencilamida en forma de sólido incoloro, p.f.
10 122,5-123,2°.

Ejemplo 6

Ácido 2'-bromo-bifenil-2-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 1a), se obtuvo a partir de ácido 2'-bromo-bifenil-2-carboxílico y
15 ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina 2'-bromo-bifenil-2-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida en forma de sólido incoloro, MS(EI): 514(M-H⁺).

Ejemplo 7

N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-2-naftalen-1-il-benzamida

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 1a), se obtuvo a partir de ácido 2-naftalen-1-il-benzóico y (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina N-(3,5-bis-trifluoro-
25 metil-bencil)-N-metil-2-naftalen-1-il-benzamida en forma de sólido incoloro, MS(EI): 514(M-H⁺).

Ejemplo 8

**Ácido 2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico(3,5-bis-trifluoro-
metil-bencil)-metil-amida**

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 1a), se ob-
5 tuvo a partir de ácido 2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico y
ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina 2'-
metoxi-bifenil-2-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS(ISP):
468,2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 9

**Ácido 2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico(3,5-bis-trifluoro-
metil-bencil)-metil-amida**

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 1a), se ob-
tuvo a partir de ácido 3'-metoxi-bifenil-2-carboxílico y
15 ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina 3'-
metoxi-bifenil-2-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS(ISP):
468,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

20 **Ácido 2'-metil-bifenil-2-carboxílico(3,5-bis-trifluoro-
metil-bencil)-metil-amida**

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 1a), se ob-
tuvo a partir de ácido 2'-metil-bifenil-2-carboxílico y
ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina 2'-metil-
25 bifenil-2-carboxílico(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-
amida en forma de aceite incoloro, MS(EI): 450 (M-H)⁺.

Ejemplo 11**2-(3,5-Bis-trifluorometil-benciloximetil)-bifenil**

A una solución de 1,53 g (6,26 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metanol en 15 ml de N,N-dimetil-
5 formamida, se añadieron 0,30 g (7,52 mmoles) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Tras la adición de 1,27 g (6,26 mmoles) de 2-clorometil-bifenil en 5 ml de N,N-dimetilformamida a 0°, la mezcla de reacción se agitó du-
10 rante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuyó entre 50 ml de H₂O, 50 ml de salmuera y 50 ml de CH₂Cl₂. Las fases se separaron, la capa acuosa se lavó dos veces con 50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron. El resi-
15 duo se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano/acetato de etilo 40:1) para dar 1,25 g (47%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-benciloximetil)-bifenil en forma de aceite incoloro, MS(EI): 410(M⁺).

Ejemplo 12**20 (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2'-metoxi-bifenil-2-il)-metil)-amina**

A una solución de 0,55 g (2,3 mmoles) de 3,5-bis-trifluorometilbenzaldehído en 15 ml de metanol, se añadie-
ron 0,50 g (2,34 mmoles) de (2'-metoxi-bifenil-2-il)-
25 metilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Tras la adición de 0,13 g (3,45 mmoles) de NaBH₄, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y entonces se depositó en hielo/agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con 60

ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2) para dar 0,82 g (81%) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2'-metoxi-bifenil-2-il-metil)-amina en forma de aceite incoloro, MS(ISP): 440,3(M+H)⁺.

Ejemplo 13

(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2'-metoxi-bifenil-2-il-metil)-metil-amina

10 A una solución de 0,40 g (0,91 mmoles) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2'-metoxibifenil-2-ilmetil)-amina en 5 ml de acetonitrilo y 0,35 ml (4,55 mmoles) de formalina (36 % en agua), se añadieron 0,091 g (1,46 mmoles) de cianoborohidruro de sodio en pequeñas porciones. La mezcla
15 de reacción se agitó durante 45 min y entonces se depositó en agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con 60 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2) para dar 0,33 g (80%) de (3,5-bis-
20 trifluorometil-bencil)-(2'-metoxi-bifenil-2-ilmetil)-metil-amina en forma de aceite incoloro, MS(ISP): 454,4(M+H)⁺.

Ejemplo 14

N-Bifenil-2-il-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-acetamida

25 A una solución de 272 mg (1,0 mmol) de ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilacético en 1 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 162 mg (1,0 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol en una porción a 0°. La mezcla de reac-

ción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se añadieron 147 mg (0,8 mmoles) de bifenil-2-il-metil-amina. La agitación se continuó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , hexano/acetato de etilo 3:1) para dar 160 mg (46%) de N-bifenil-2-il-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-acetamida en forma de cristales de color blanco, MS(ISP): 438,2(M+H)⁺.

Ejemplo 15

10 **(R,S)-N-Bifenil-2-il-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-propionamida**

a) N-Bifenil-2-il-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acetamida

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 14, se obtuvo a partir de 2-aminobifenil y ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilacético N-bifenil-2-il-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acetamida en forma de cristales de color blanco, MS(ISP): 424,2(M+H)⁺.

b) (R,S) N-Bifenil-2-il-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-propionamida

A una solución de 288 mg (0,68 mmoles) de N-bifenil-2-il-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acetamida en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida bajo una atmósfera de argón, se añadieron 204 mg (1,02 mmoles) de hexametildisilazida potásica a 0°. La agitación se continuó durante 1 h a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se enfrió a 0° de nuevo. A esta temperatura se añadieron 160 mg (1,07 mmoles) de yoduro de metilo. Tras la agitación durante 3 horas a tempera-

tura ambiente, se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , hexano/acetato de etilo 4:1) para dar 200 mg (65%) de N-bifenil-2-il-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-propionamida en forma de cristales de color blanco, $\text{MS}(\text{ISP}): 452,2(\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 16

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(2'-metil-4-nitro-bifenil-2-il)-isobutiramida

10 a) 2'-Metil-4-nitro-bifenil-2-ilamina

Una mezcla de 1,0 g (4,6 mmoles) de 2-bromo-5-nitroanilina, 20 ml de benceno, 10 ml de una solución 2N de carbonato sódico, 159 mg (0,14 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) y 725 mg (5,07 mmoles) de ácido o-tolilborónico se calentó bajo una atmósfera de argón a 60° durante 20 horas. Tras enfriarse a temperatura ambiente, la fase acuosa se separó y se lavó dos veces con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 / hexano 2:1) para rendir 950 mg (91%) de 2'-metil-4-nitro-bifenil-2-ilamina en forma de aceite de color amarillo pálido, $\text{MS}(\text{EI}): 228(\text{M}^+)$.

25 b) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(2'-metil-4-nitro-bifenil-2-il)-isobutiramida

Una solución de 925 mg (4,05 mmoles) de 2'-metil-4-nitro-bifenil-2-ilamina y 1,03 ml (6,08 mmoles) de N-etildiisopropilamina en 9 ml de CH_2Cl_2 se enfrió en un baño

de hielo y se fue añadiendo gota a gota una solución de 1,42 g (4,46 mmoles) de cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo en 1 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la adición de CH_2Cl_2 , la capa orgánica se lavó con una solución 1N de NaOH y una solución 1N de HCl, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar 1,84 g (89%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2'-metil-4-nitro-bifenil-2-il)-isobutiramida en forma de cristales de color amarillo, MS(ISP): 511,3(M+H)⁺.

Ejemplo 17

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-4-nitro-bifenil-2-il)-isobutiramida

A una solución de 1,75 g (3,43 mmoles) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2'-metil-4-nitro-bifenil-2-il)-isobutiramida en 11 ml de N,N-dimetilformamida bajo una atmósfera de argón, se añadieron gota a gota a 0° 4,1 ml (4,1 mmoles) de una solución 1M de hexametildisilazida potásica en tetrahidrofurano. La agitación se continuó durante 1 h a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se enfrió a 0° de nuevo. A esta temperatura se añadieron 0,32 ml (5,14 mmoles) de yoduro de metilo. Tras la agitación durante 3 horas a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , acetato de etilo/hexano 1:1) para dar 1,0 g (56%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-4-nitro-bifenil-2-il)-isobutiramida en forma de cristales de color

amarillo, MS(EI): 524(M⁺).

Ejemplo 18

N-(4-Amino-2'-metil-bifenil-2-il)-2-(3,5-bis-trifluoro-metil-fenil)-N-metil-isobutiramida

5 A una solución de 950 mg (1,81 mmoles) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-4-nitro-bifenil-2-il)-isobutiramida en 12 ml de tetrahidrofurano y 3 ml de agua, se añadieron 608 mg (10,87 mmoles) de limaduras de hierro y 3 gotas de ácido trifluoroacético. Tras su calentamiento a 85° durante 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano/acetato de etilo 1:4) para dar 890 mg (99%) de N-(4-amino-2'-metil-bifenil-2-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-
10 isobutiramida en forma de cristales de color amarillo pálido, MS(ISP): 495,2(M+H)⁺.

Ejemplo 19

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-dimetilamino-2'-metil-bifenil-2-il)-N-metil-isobutiramida

20 A una solución de 300 mg (0,61 mmoles) de N-(4-amino-2'-metil-bifenil-2-il)-2-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida en 3 ml de acetona, se añadieron 420 mg (3,03 mmoles) de K₂CO₃ y 0,057 ml (0,91 mmoles) de yoduro de metilo. La agitación se continuó durante toda la noche a
25 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano /acetato de etilo 1:4) para dar 96 mg (30%) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-dimetil-

amino-2'-metilbifenil-2-il)-N-metil-isobutiramida en forma de aceite de color amarillo pálido, MS(ISP): 532,2(M+H)⁺.

Ejemplo 20

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-4-
5 metilamino-bifenil-2-il)-isobutiramida

El compuesto del título se aisló en forma de aceite de color amarillo, MS(ISP): 509,1(M+H)⁺, (44 mg, 14%), durante la purificación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-dimetilamino-2'-metil-bifenil-2-il)-N-metil-isobutiramida.

10

Ejemplo 21

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(2'-metoxi-bifenil-2-
il)-N-metil-isobutiramida

Una solución de 53 mg (0,25 mmoles) de (2'-metoxi-bifenil-2-il)-metil-amina y 0,064 ml (0,375 mmoles) de N-etildiisopropilamina en 4 ml de CH₂Cl₂ se enfrió en un baño
15 de hielo y se fue añadiendo gota a gota una solución de 88 mg (0,275 mmoles) de cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil en 1 ml de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente.
20 Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución de Na₂CO₃ saturada, una solución 1N de HCl, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano/acetato de etilo 4:1) para dar 107 mg (87%) de 2(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2'-
25 metoxi-bifenil-2-il)-N-metil-isobutiramida en forma de cristales de color naranja, MS(ISP): 496,1(M+H)⁺.

Ejemplo 22

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-bi-fenil-2-il)-isobutiramida

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 21, se obtu-
5 vo a partir de (2'-metil-bifenil-2-il)-metil-amina y cloru-
ro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metilpropionil 2-
(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-bifenil-
2-il)-isobutiramida en forma de cristales de color blanco,
MS(ISP): 480,2(M+H)⁺.

10

Ejemplo 23

**2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(2'-cloro-bifenil-2-il)-
N-metil-isobutiramida**

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 21, se obtu-
vo a partir de (2'-cloro-bifenil-2-il)-metil-amina y cloru-
15 ro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metilpropionil 2-
(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(2'-cloro-bifenil-2-il)-N-
metil-isobutiramida en forma de cristales de color blanco,
MS(ISP): 502,2(M+H)⁺.

Ejemplo 24

20 **N-(2'-Amino-bifenil-2-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-
isobutiramida**

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 16, se obtu-
vo a partir de 2,2'-diaminobifenil y cloruro de 2-(3,5-bis-
trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil N-(2'-Amino-bife-
25 nil-2-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-isobutiramida en
forma de cristales de color blanco, MS(ISP): 467,2(M+H)⁺.

Ejemplo 25**N-(2'-Amino-bifenil-2-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-
N-metil-isobutiramida**

A una solución de 151 mg (0,32 mmoles) de N-(2'-amino-
5 bifenil-2-il)-2-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-isobutiramida
en 1 ml de N,N-dimetilformamida bajo una atmósfera de ar-
gón, se añadieron 130 mg (0,65 mmoles) de hexametildisila-
zida potásica a 0°. La agitación se continuó durante 1h a
temperatura ambiente y la mezcla de reacción de nuevo se
10 enfrió a 0°. A esta temperatura se añadieron 115 mg (0,81
mmoles) de yoduro de metilo. Tras la agitación durante 3
horas a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y
la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se
evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂,
15 acetato de etilo/CH₂Cl₂ 1:1) para dar 56 mg (36%) de N-(2'-
amino-bifenil-2-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-
metil-isobutiramida en forma de aceite incoloro, MS(ISP):
481,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 26**2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(2'-dimetilamino-bife-
nil-2-il)-isobutiramida**

El compuesto del título se aisló en forma de cristales
de color blanco, MS(ISP): 495,2(M+H)⁺, (14 mg, 9%) durante la
purificación de N-(2'-amino-bifenil-2-il)-2-(3,5-bis-
25 trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida .

Ejemplo 27

Ácido 2'-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

a) 2-Cloro-4-fluoro-N-metil-benzamida

5 A 1,00 g (5,73 mmoles) de ácido 2-cloro-4-fluorobenzóico se añadieron 4,16 ml (57,3 mmoles) de cloruro de tionilo y 3 gotas de DMF a 0°. Tras calentar la mezcla a reflujo durante toda la noche, el exceso cloruro de tionilo se eliminó por destilación. El residuo oleoso de
10 color marrón se disolvió en 5 ml de CH₂Cl₂. La solución se trató con gas de metil-amina a 0°C hasta que no se observó ninguna reacción exotérmica durante bastante tiempo. La suspensión resultante se diluyó con 20 ml de CH₂Cl₂/H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 3 por-
15 ciones de 10 ml de CH₂Cl₂. El secado de la capa orgánica (Na₂SO₄) y la evaporación dieron 1,07 g (99,6%) de 2-cloro-4-fluoro-N-metil-benzamida en forma de sólido de color amarillo claro, MS(EI):187(M⁺).

b) 2-Cloro-N-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

20 Una mezcla de 316 mg (1,68 mmoles) de 2-cloro-4-fluoro-N-metil-benzamida y 0,94 ml (8,4 mmoles) de 1-metilpiperazina se calentó a 140° durante 7h en un tubo de vidrio sellado. Tras enfriarse a temperatura ambiente, se eliminó el exceso de 1-metilpiperazina por destilación a
25 50°/0,5 mbar. El residuo se particionó entre 25 ml de CH₂Cl₂/ solución 2N de NaOH. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 3 porciones de 15 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄)

y se evaporaron. La cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /metanol 19:1) rindió 236 mg (52%) de 2-Cloro-N-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida en forma de sólido de color amarillo claro, MS(EI): 267(M^+).

5 c) Ácido 2'-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico metil-amida

A una solución de 125 mg (0,467 mmoles) de 2-cloro-N-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida y 0,22 ml (1,5 mmoles) de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina en 2 ml de
10 THF, se fue añadiendo gota a gota a -78° una solución de otolil-litio, preparada por la adición de 2,5 ml (3,8 mmoles) de una solución 1,5M de terc-butil-litio en pentano a una solución de 0,23 ml (1,9 mmoles) de 2-bromotolueno en 2 ml de dietil-éter a -78° . La mezcla de reacción se dejó ca-
15 lentándose a -25°C durante un período de 2 h. Tras la parada de la reacción con 1 ml de agua a -25° , la mezcla se calentó a temperatura ambiente seguido por la dilución con 10 ml de acetato de etilo y se lavó con 10 ml de una solución 1N de NaOH. Las capas se separaron y la capa acuosa se
20 extrajo con 2 porciones de 10 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. La cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /metanol 19:1) dió 55 mg (36%) de ácido 2'-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico metil-amida en forma de aceite incoloro
25 MS(EI): 324(M^+).

d) Ácido 2'-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

A una solución de 50 mg (0,15 mmoles) de ácido 2'-

metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico metil-amida en 2 ml de THF, se añadieron a 0° 0,2 ml de una solución 1M (0,2 mmoles) de hexametildisilazida potásica en THF. Tras 20 min., se añadieron gota a gota 0,028 ml (0,15 mmoles) de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil) bencilo a la suspensión resultante. La reacción se paró con agua tras 1,5h. La mezcla se diluyó con 5 ml de una solución 2N de NaOH y se extrajo con 3 porciones de 5 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. La cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/metanol 19:1) dio 25 mg (29%) de ácido 2'-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida, MS(ISP): 550,5(M+H)⁺.

Ejemplo 28

15 **Ácido 2'-Cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida**

Ácido 2'-Cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida (MS (570, M+H)⁺) se preparó de modo análogo a la preparación de ácido 2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida (Ejemplo 27) usando 2-bromoclorobenceno en lugar de o-bromotolueno en el paso c).

Ejemplo 29

25 **Ácido 4'-Fluoro-2'-metil-bifenil-2-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida**

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 1a), se obtuvo a partir de ácido 4'-fluoro-2'-metil-bifenil-2-

carboxílico y ácido (3,5-bis-trifluorometil)-metil-bencilamina 4'-fluoro-2'-metil-bifenil-2-carboxílico (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida en forma de aceite incoloro, MS(EI): 468(M-H)⁺.

- 5 El ácido 4'-fluoro-2'-metil-bifenil-2-carboxílico empleado como sustancia de partida, se obtuvo del siguiente modo:

a) (4'-Fluoro-2'-metil-bifenil-2-ilmetilen)-isopropil-amina

Una solución de 14,57 g (81 mmoles) de N-(2-
10 metoxibenciliden)-isopropilamina en 50 ml de THF se añadió gota a gota al reactivo de Grignard, preparado a partir de 18,01 g (90 mmoles) de 2-bromo-5-fluorotolueno y 2,19 g (90 mmoles) de virutas de magnesio en 50 ml de THF. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla se depositó con agitación enérgica en una solución acuosa de NH₄Cl
15 (25%) y se agitó durante 1 h. La extracción con CH₂Cl₂, el secado (Na₂SO₄) y la evaporación dieron 20,83 g (98%) de (4'-fluoro-2'-metil-bifenil-2-ilmetilen)-isopropilamina en forma de aceite de color amarillo pálido.

20 b) 4'-Fluoro-2'-metil-bifenil-2-carbaldehido

Una solución de 20,36 g (79,8 mmoles) de (4'-fluoro-2'-metil-bifenil-2-ilmetilen)-isopropil-amina en 110 ml de H₂SO₄ 4N, se calentó a reflujo durante 6 h. Tras enfriarse a temperatura ambiente, la solución se extrajo dos veces con
25 150 ml de CH₂Cl₂, Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/hexano 1:1) para dar 4'-fluoro-2'-metil-bifenil-2-carbaldehido en forma de aceite

de color amarillo pálido.

c) Ácido 4'-Fluoro-2'-metil-bifenil-2-carboxílico

A una solución de 2,70 g (12,6 mmoles) de 4'-fluoro-2'-metil-bifenil-2-carbaldehído en 75 ml de acetona y 25 ml de H₂O, se añadieron 3,38 g (21,4 mmoles) de KMnO₄ y la mezcla se agitó durante 20 horas. El solvente se evaporó, el residuo se trató con 100 ml de H₂O y 100 ml de CH₂Cl₂ y el pH de la fase acuosa se ajustó a 1 con H₂SO₄ concentrado. Tras la filtración a través de Hyflo, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con 100 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 19:1) para dar ácido 4'-fluoro-2'-metil-bifenil-2-carboxílico en forma de sólido incoloro, MS(EI): 230, (M⁺).

Ejemplo A

Los comprimidos con la siguiente composición se producen de modo convencional:

	<u>mg/comprimido</u>
Sustancia activa	5
Lactosa	45
Almidón de maíz	15
Celulosa microcristalina	34
Estearato magnésico	1

Peso del comprimido: 100

Ejemplo B

Se fabrican cápsulas con la siguiente composición:

	<u>mg/cápsula</u>
Sustancia activa	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	5

Peso del relleno de la cápsula: 200

La sustancia activa, lactosa y almidón de maíz se mezclan en primer lugar utilizando un mezclador y después, un aparato triturador. La mezcla se devuelve al mezclador, se añade talco y se mezcla todo. Mediante un aparato se rellenan cápsulas de gelatina dura con dicha mezcla.

Ejemplo C

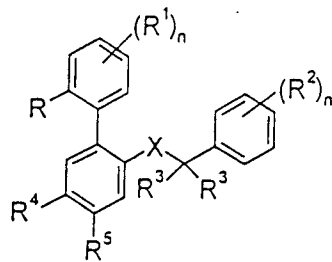
Se fabrican supositorios con la siguiente composición:

	<u>mg/supositorio</u>
Sustancia activa	15
Masa del supositorio	1285
Total	1300

La masa del supositorio se funde en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla y se enfría a 45°C. Enseguida, la sustancia activa finamente pulverizada se va añadiendo y se va agitando hasta que se ha dispersado completamente. La mezcla se deposita en moldes de supositorio del tamaño adecuado, se dejan enfriar, los supositorios se retiran de los moldes y se empaquetan individualmente en papel de cera o lámina de aluminio.

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



en donde

- 10 R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, amino, $-N(R^6)_2$ ó trifluorometilo;
- R^1 es hidrógeno, alcoxi inferior o halógeno;
- R y R^1 pueden ser conjuntamente $-CH=CH-CH=CH-$;
- R^2 es halógeno, alquilo inferior o trifluorometilo;
- 15 R^3 es hidrógeno o alquilo inferior;
- R^4 es hidrógeno o una amina terciaria cíclica, sustituida opcionalmente por alquilo inferior;
- R^5 es hidrógeno, nitro, amino ó $-N(R^6)_2$;
- R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;
- 20 X es $-C(O)N(R^6)-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nN(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$ ó $-N(R^6)(CH_2)_n-$; y
- n es 1-2;

y sales derivadas de una adición ácida farmacéuticamente aceptables.

- 25 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X es $-C(O)N(R^6)-$ y R^6 es metil.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, el cual es

Ácido 2'-metil-bifenil-2-carboxílico-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

Ácido 2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida y

5 Ácido 2'-cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X es $-N(R^6)-CO-$ y R^6 es metil.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, el
10 cual es

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-4-nitro-bifenil-2-il)-isobutiramida,

N-(4-amino-2'-metil-bifenil-2-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,

15 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-4-metilamino-bifenil-2-il)-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-bifenil-2-il)-isobutiramida y

N-(2'-amino-bifenil-2-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-
20 fenil)-N-metil-isobutiramida.

6. Un medicamento que contenga uno o más compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y los excipientes farmacéuticamente aceptables.

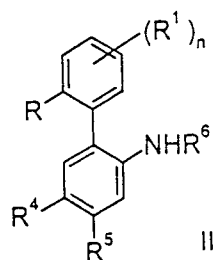
7. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 6
25 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con antagonistas del receptor de NK-1.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I, tal y como se ha definido en la reivindica-

ción 1, el cual comprende

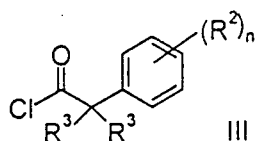
a) la reacción de un compuesto de fórmula

5



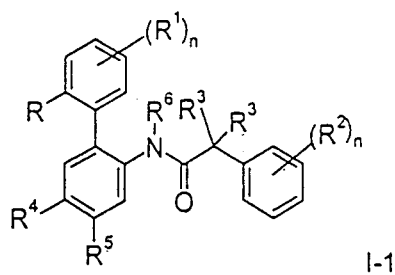
con un compuesto de fórmula

10



para dar un compuesto de fórmula

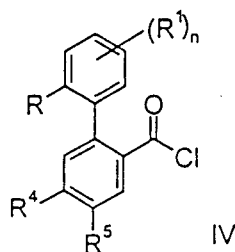
15



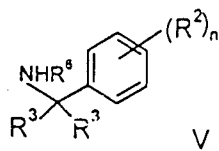
20 en donde R¹-R⁶, R y n tienen los significados dados anteriormente, ó

b) la reacción de un compuesto de fórmula

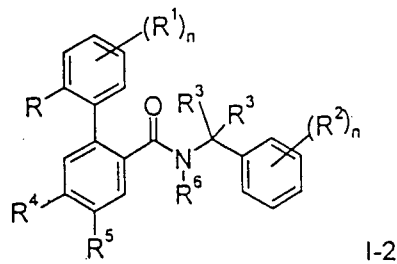
25



con un compuesto de fórmula



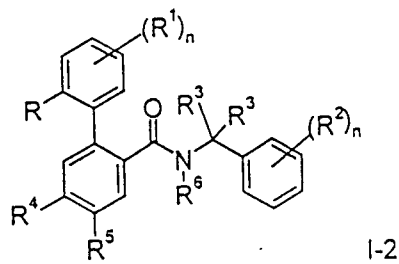
5 para dar un compuesto de fórmula



10

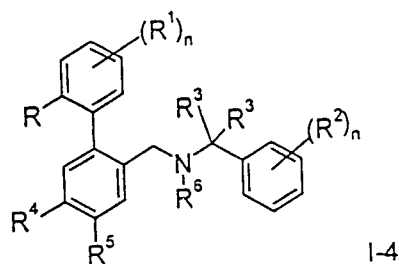
en donde R^1 - R^6 , R y n tienen los significados dados anteriormente ó

c) reduciendo un compuesto de fórmula



15

a un compuesto de fórmula



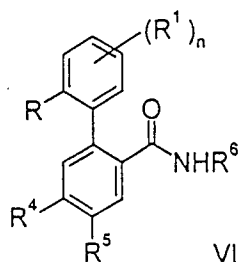
20

25

en donde las definiciones de los sustituyentes se han dado anteriormente, ó

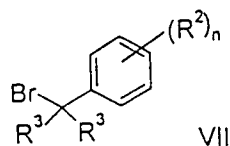
d) la reacción de un compuesto de fórmula

5



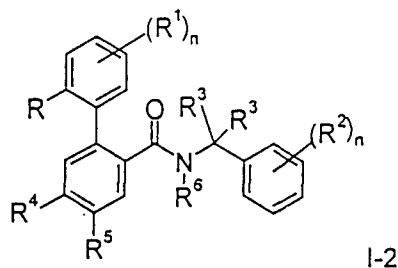
con un compuesto de fórmula

10



para dar un compuesto de fórmula

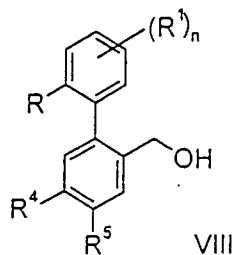
15



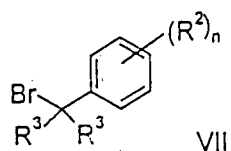
en donde las definiciones de los sustituyentes se han
20 dado anteriormente, o

e) la reacción de un compuesto de fórmula

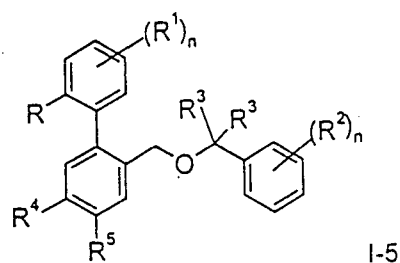
25



con un compuesto de fórmula

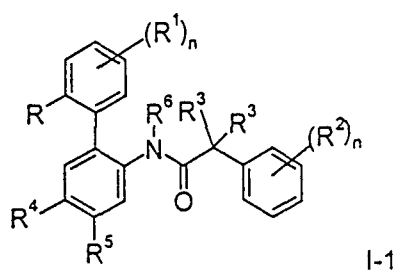


5 para dar un compuesto de fórmula

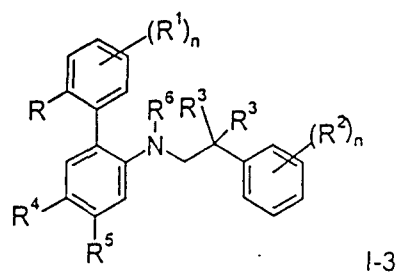


en donde las definiciones de los sustituyentes se han
 dado anteriormente, ó

15 f) reduciendo un compuesto de fórmula



20 para dar un compuesto de fórmula

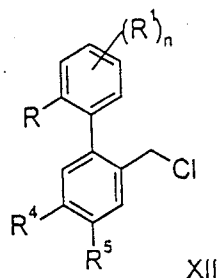


25 en donde las definiciones de los sustituyentes se han

dado anteriormente, ó

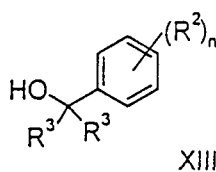
g) la reacción de un compuesto de fórmula

5



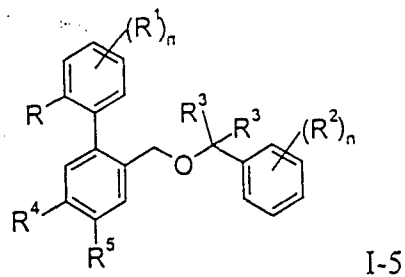
con un compuesto de fórmula

10



para dar un compuesto de fórmula

15

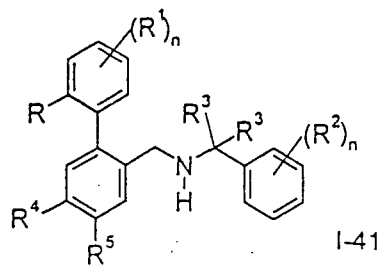


20

en donde las definiciones de los sustituyentes se han
dado anteriormente, ó

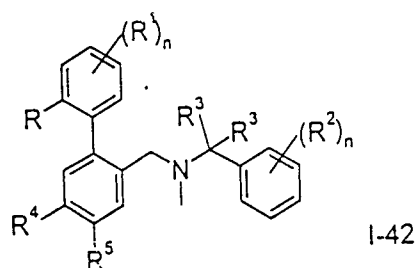
h) la metilación de un compuesto de fórmula

25



para dar un compuesto de fórmula

5

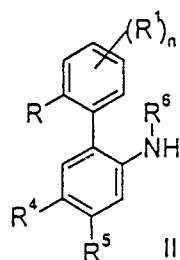


en donde las definiciones de los sustituyentes se han
dado anteriormente, ó

10

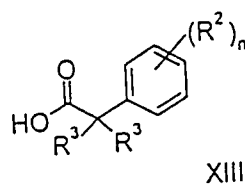
i) la reacción de un compuesto de fórmula

15



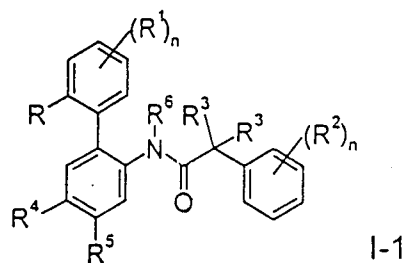
con un compuesto de fórmula

20



para dar un compuesto de fórmula

25



93
54

en donde las definiciones de los sustituyentes se han dado anteriormente, ó

j) modificando uno o más sustituyentes R^1-R^6 ó R dentro de las definiciones dadas anteriormente, y

si se desea, convirtiendo el compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, siempre que se prepare por un proceso como se ha reivindicado en la reivindicación 8 o por un método equivalente.

10. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 útil para la elaboración de medicamentos que contengan uno o más compuestos de la fórmula I para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de NK-1.

Nota

LOS folios.

108 fides
51 byela nacio tematico
byela

ST - 1410 0000
SE - 1410 0000

fueron retirados para ser destruidos

Mayo 31, 2000

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

06-03-00

(71) SOLICITANTE: F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G.

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 99104626.9

(72) INVENTOR/ES: Michael Bös, Guido Galley, Thierry Godel, Torsten Hoffmann, Walter Hunkeler, Patrick Schnider y Heinz Stadler.

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 09-03-99

(33) PAÍS: EPO

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

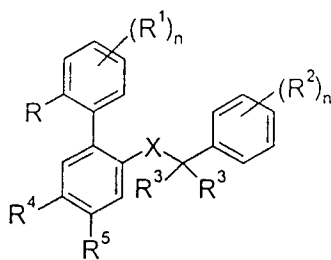
(54) TÍTULO:

" DERIVADOS DE BIFENILO "

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Compuestos de la fórmula general



en donde

R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, amino, $-N(R^6)_2$ ó trifluorometilo;

R^1 es hidrógeno, alcoxi inferior o halógeno;

R y R^1 pueden ser conjuntamente $-CH=CH-CH=CH-$;

R^2 es halógeno, alquilo inferior o trifluorometilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^4 es hidrógeno o una amina terciaria cíclica, sustituida opcionalmente por alquilo inferior;

R^5 es hidrógeno, nitro, amino ó $-N(R^6)_2$;

R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es $-C(O)N(R^6)-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nN(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$ ó $-N(R^6)(CH_2)_n-$; y

n es 1-2;

y sales derivadas de una adición ácida farmacéuticamente aceptables.

EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DE MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES.

HACE CONSTAR

que el señor Gabriel Rueda, se encuentra debidamente
traducido ante este Ministerio, como traductor e
interprete oficial para los idiomas INGLES -ESPAÑOL,
ESPAÑOL - INGLES.

Para efectos de ésta certificación el interesado presentó
copia autenticada de la certificación del Ministerio de
Justicia acerca de la vigencia de la resolución 1982.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los diez y nueve días
(19) del mes de diciembre de 1994.

Neibón Sánchez Torres
Jefe Área de Legalizaciones

NST/gtm.

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA, 03 SEI 1998
PABLO MENDEZ DAPILA

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 20 ABR 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 MAR 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 21 AGO 1998
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 06 FEB 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL AREA
DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 01 JUL 1998
COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 23 NOV 1998
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

República de Colombia



Ministerio de Justicia y del Derecho

EL SECRETARIO GENERAL DEL MINISTERIO DE
JUSTICIA Y DEL DERECHO

CERTIFICA:

por Resolución 5996 del 29 de noviembre de 1982, le fue expedida
cencia para ejercer funciones de Traductor e Intérprete Oficial en los
idiomas INGLES-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES a GABRIEL RUEDA
CHADID, identificado con la cédula de ciudadanía No. 17.124.145
expedida en Bogotá. Que dicha resolución se encuentra vigente en la
fecha.

A solicitud del interesado, en Santafé de Bogotá D.C., a los 17 días del
mes de noviembre de 1994.

JORGE LUIS SABIDO GAL SABIDO

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA

13 SET 1998

PAOLO MENUEZ BARAJAS

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA

20 ABR 1999

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA

08 MAR 1999

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.

15 FEB 2000

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA

21 AGO 1998

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.

23 NOV 1998

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.

06 ENE 1999

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

01 JUL 1998

PAOLO MENUEZ BARAJAS
NOTARIO

58

TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL DE SANTAFE DE BOGOTA
SECRETARIA GENERAL

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO
20 ABR. 1999

LA SUSCRITA SECRETARIA DEL H. TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL
DE SANTAFE DE BOGOTA,

CERTIFICA:

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO
08 MAR. 1999

que el Acuerdo No. 183 de diciembre 3 de 1982 emanado de esta Corporación, por medio del cual dió posesión al señor GABRIEL RUEDA CHADID, identificado con Cédula de Ciudadanía número 17.124.145 de Bogotá, como TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL de los idiomas INGLES-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES, en virtud de la Resolución No. 5996, de 1994, se encuentra VIGENTE.

Se expide en Santafé de Bogotá D.C., a dieciseis (16) de noviembre de mil novecientos noventa y cuatro (1994).

MARIA INES RODRIGUEZ TORRES
SECRETARIA

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
08 SET. 1998
PABLO MENDEZ

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO
01 JUL 1998
06 ENF. 1999

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO
23 NOV. 1998

crm./

Registros encontrados: 14							
RADICADO ANTERIOR	CARPETA	AÑO	NUEVO RADICADO	CONTROL	CONSECUTIVO	FECHA	BLOQUEO
00016011-00-00-00	00016011	00	016011	- ✓	00000 -	2000-03-06 00:00:00	
00016011-00-00-00	00016011	00	016011	- ✓	00001 -	2000-03-06 16:17:24	
00016011-00-00-01	00016011	00	016011	- ✓	00002	2000-07-12 16:18:17	
00016011-00-00-02	00016011	00	016011	- ✓	00003 -	2002-11-27 15:54:48	
00016011-00-01-00	00016011	00	016011	- ✓	00004 -	2004-08-27 18:36:17	
00016011-00-01-01	00016011	00	016011	- ✓	00005 -	2004-09-07 16:49:58	
00016011-00-00-03	00016011	00	016011	- 15	00012	2005-01-26 14:09:22	
00016011-00-00-04	00016011	00	016011	- 12	00006	2005-03-10 17:14:12	
00016011-00-00-05	00016011	00	016011	- 13	00013	2005-06-29 09:53:00	
00016011-00-00-06	00016011	00	016011	- ✓	00007 -	2005-09-21 16:07:28	
00016011-00-00-07	00016011	00	016011	- 18	00008	2005-11-02 12:59:01	
00016011-00-00-08	00016011	00	016011	- ✓	00009 -	2006-01-18 16:15:45	
00016011-00-00-09	00016011	00	016011	- 19	00010	2006-03-24 08:23:23	
00016011-00-00-10	00016011	00	016011	- ✓	00011 -	2006-03-24 08:23:27	

1 de 1

62
59

1

C-20.339

REF: LLC-032-2000. La presente es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción es elaborada por Gabriel Rueda Chadid (Traductor Oficial).

OFICINA EUROPEA DE PATENTES

CERTIFICADO

Los documentos adjuntos son fiel copia de la solicitud de patente Europea según la descripción que aparece en la siguiente página, presentada originalmente.

No. de Solicitud de la Patente 99104626.9

El Presidente de la Oficina Europea de Patentes

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

(Firmado)

LA HAYA, 25 / 01 / 00


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

OFICINA EUROPEA DE PATENTES

Solicitud No.: 99104626.9
Fecha de Presentación: 09 / 03 / 99

Solicitante:

F. HOFFMANN - LA ROCHE AG
4070 Basel
SWITZERLAND

Título del Invento:

Derivados del Bifenilo

Clasificación Internacional de la Patente:

Estados Contratantes Designados en la Fecha de la
Presentación:

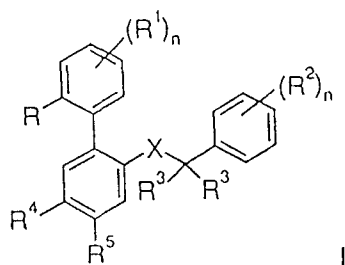
AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE

La a
G. ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

REIVINDICACIONES

09-03-1999 EP99104626.9

1. Compuestos que tienen la siguiente formula general:



donde:

- R es hidrógeno, alquilo de cadena corta, alcoxi de cadena corta, halógeno, amino, $-N(R^6)_2$ o trifluorometilo;
- R^1 es hidrógeno, alcoxi de cadena corta o halógeno;
- R y R^1 pueden ser conjuntamente $-CH=CH-CH=CH-$;
- R^2 es halógeno, alquilo de cadena corta o trifluorometilo;
- R^3 es hidrógeno o alquilo de cadena corta;
- R^4 es hidrógeno, o una amina terciaria cíclica, sustituida opcionalmente por un alquilo de cadena corta;
- R^5 es hidrógeno, nitro, amino o $-N(R^6)_2$;
- R^6 es hidrógeno o alquilo de cadena corta;
- X es $-C(O)N(R^6)-$; $-(CH_2)_nO-$; $-(CH_2)_nN(R^6)-$; $-N(R^6)C(O)-$; o $-N(R^6)(CH_2)_n-$; y
- n es 1-2;
- y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es $-C(O)N(R^6)$ y R^6 es metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
 Resolución 5996 de Nov. 29/82
 Ministerio de Justicia

2'-metil-bifenil-2-ácido carboxílico-(3,5-bis-trifluoro-metil-benzil)-metil-amida.

2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-ácido carboxílico-(3,5-bis-trifluoro-benzil)-metil-amida, y

2'-cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-ácido carboxílico-(3,5-bis-trifluoro-benzil)-metil-amida.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es -N(R⁶)-CO- y R⁶ es metilo.

5. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 4, el cual es

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-4-nitro-bifenil-2-il)-isobutiramida,

N-(4-amino-2'-metil-bifenil-2-il)-2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-4-metilamino-bifenil-2-il)-isobutiramida,

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(2'-metil-bifenil-2-il)-isobutiramida, y

N-(2'-amino-bifenil-2-il)-2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida.

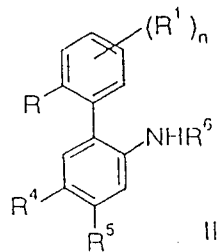

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

6. Un medicamento que contiene uno o más compuestos según se reivindicó en una de las reivindicaciones 1-5 y los excipientes farmacéuticamente aceptables.

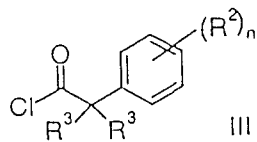
7. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 6 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los antagonistas del receptor NK-1.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de la formula I según se definió en la reivindicación 1. el cual comprende:

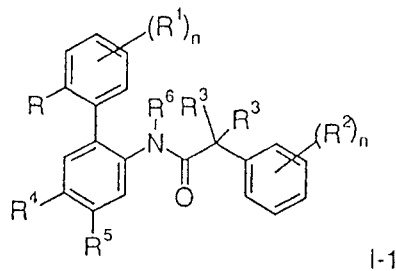
a) reacción de un compuesto de la formula



con un compuesto de la formula

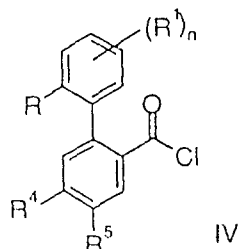


hasta lograr un compuesto de la formula

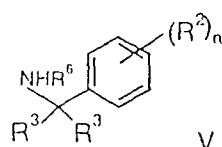


donde R¹ - R⁶. R y n tienen los significados que se dan en la reivindicación 1. o

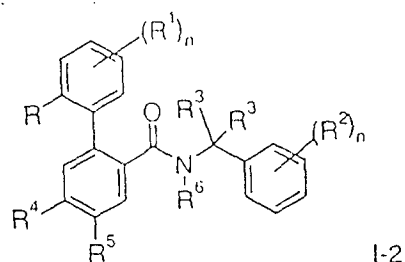
b) reacción de un compuesto de la formula



con un compuesto de la formula

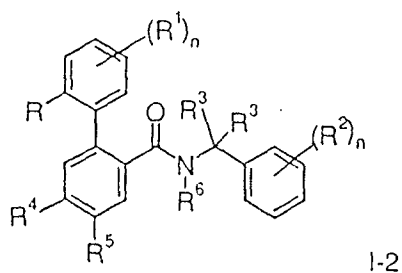


hasta un obtener un compuesto de la formula

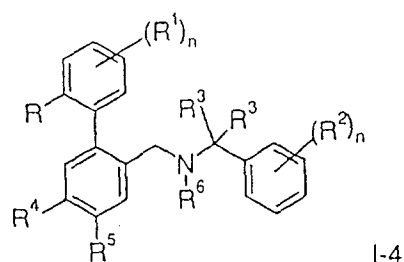


donde $R^1 - R^6$, R, y n tienen los significados que se dan en la reivindicación 1. o

c) reducción de un compuesto de la formula



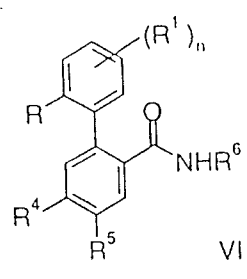
hasta lograr un compuesto de la formula



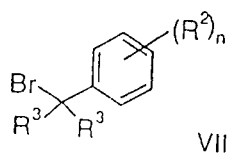
68
65

donde las definiciones de los sustitutos aparecen en la reivindicación 1. o

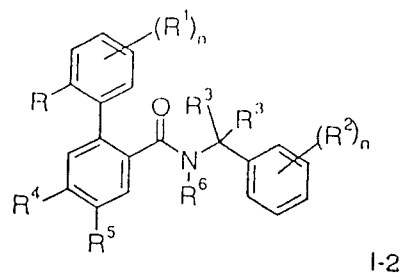
d) reacción de un compuesto de la formula



con un compuesto de la formula

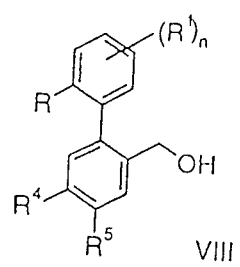


hasta obtener un compuesto de la formula

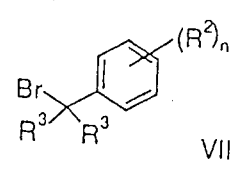


donde las definiciones de los sustitutos aparecen en la reivindicación 1. o

e) reacción de un compuesto de la formula

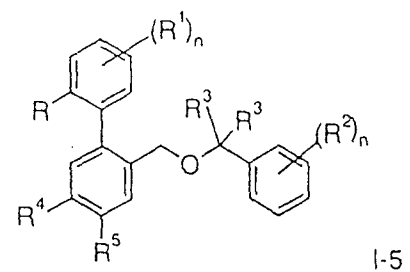


con un compuesto de la formula



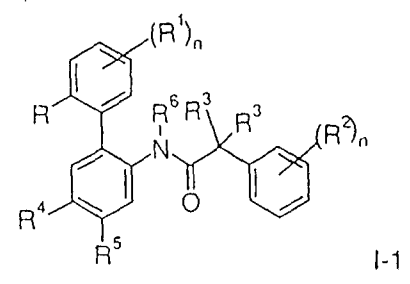
Lu ay
GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

hasta obtener un compuesto de la formula

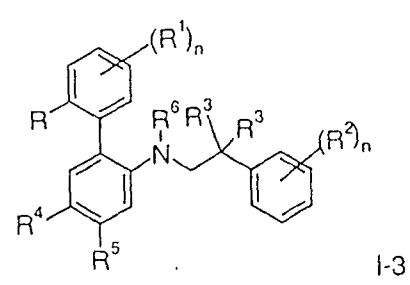


donde las definiciones de los sustitutos aparecen en la reivindicación 1. o

f) reducción de un compuesto de la formula

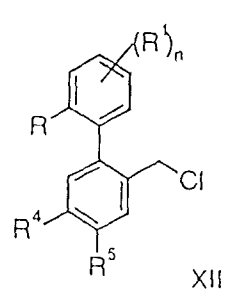


hasta un obtener un compuesto de la formula

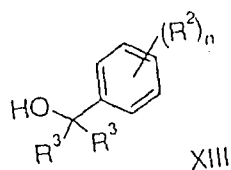


donde las definiciones de los sustitutos aparecen en la reivindicación 1. o

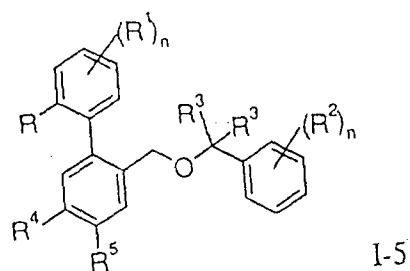
g) reacción de un compuesto de la formula



con un compuesto de la formula

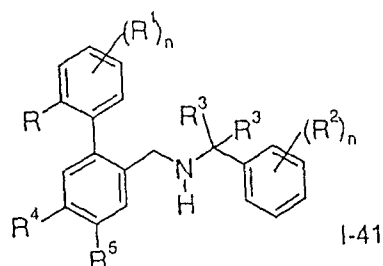


hasta un obtener un compuesto de la formula

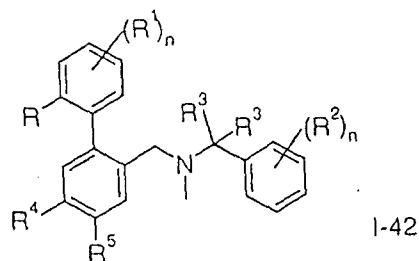


donde las definiciones de los sustitutos ya se encuentran dadas. o

h) metilato de un compuesto de la formula



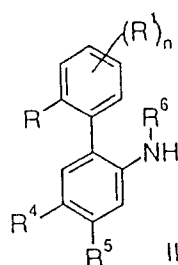
hasta obtener un compuesto de la formula



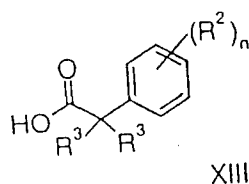
donde los sustitutos corresponden a los mencionados anteriormente. o

i) reacción de un compuesto de la formula

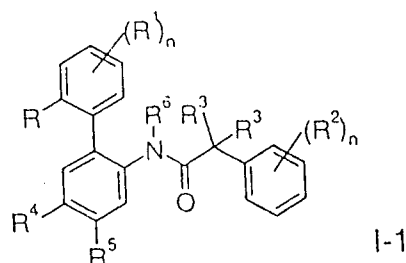
h. ay
GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia



con un compuesto de la formula



hasta obtener un compuesto de la formula



donde la definición de los sustitutos va se encuentra dada anteriormente, o

j) modificación de uno o mas sustitutos $R^1 - R^6$ o R dentro las definiciones dadas anteriormente, y

si se desea, la transformación del compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5, que se prepara mediante un proceso indicado en la reivindicación 8 o aplicando un método equivalente.

10. El uso de un compuesto de una de las reivindicaciones 1-5 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de NK-1 o para la fabricación de

un medicamento útil para el tratamiento de enfermedades.

11. El invento tal y como se describe en el presente documento.

La anterior es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción fue realizada por **GABRIEL RUEDA CHADID (Traductor Oficial)**. Resolución 5996 del Minjusticia, por lo cual estampo mi Sello y Firmo.

Santafé de Bogotá D.C., Febrero 15 del 2000.

Ja a
GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
 Resolución 5996 de Nov. 29/82
 Ministerio de Justicia

73

70

Europäisches
PatentamtEuropean
Patent OfficeOffice européen
des brevets

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

99104626.9

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE,
LA HAYE, LE

25/01/00



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

34
71

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation

Anmeldung Nr.:
Application no.: 99104626.9
Demande n°:

Anmeldetag:
Date of filing: 09/03/99
Date de dépôt:

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
4070 Basel
SWITZERLAND

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Biphenyl derivatives

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:

/

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

F. Hoffmann-La Roche AG, CH-4070 Basle, Switzerland

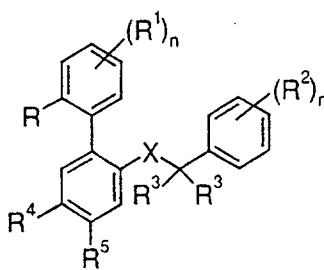
EPO - Munich
48

09. März 1999

Ref. 20339

Biphenyl derivatives

The present invention relates to compounds of the general formula



wherein

5 R is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, amino, $-N(R^6)_2$ or trifluoromethyl;

R^1 is hydrogen, lower alkoxy or halogen;

R and R^1 may be together $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

R^2 is halogen, lower alkyl or trifluoromethyl;

10 R^3 is hydrogen or lower alkyl;

R^4 is hydrogen or a cyclic tertiary amine, optionally substituted by lower alkyl;

R^5 is hydrogen, nitro, amino or $-N(R^6)_2$;

R^6 is hydrogen or lower alkyl;

X is $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$; $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$; $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)-$; $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$; or $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_n-$; and

Pop 05.03.1999

- 4 -

The term "pharmaceutically acceptable acid addition salts" embraces salts with inorganic and organic acids, such as hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, citric acid, formic acid, fumaric acid, maleic acid, acetic acid, succinic acid, tartaric acid, methane-sulfuric acid, p-toluenesulfonic acid and the like.

- 5 Exemplary preferred are compounds, in which X is $-C(O)N(R^6)-$, wherein R^6 is methyl, for example the following compounds:

2'-methyl-biphenyl-2-carboxylic acid-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

2'-methyl-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-biphenyl-2-carboxylic acid-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and

- 10 2'-chloro-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-biphenyl-2-carboxylic acid-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide.

Further preferred are compounds, in which X is $-N(R^6)-CO-$, wherein R^5 is methyl.

Examples of such compounds are:

- 15 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(2'-methyl-4-nitro-biphenyl-2-yl)-isobutyramide,

N-(4-amino-2'-methyl-biphenyl-2-yl)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(2'-methyl-4-methylamino-biphenyl-2-yl)-isobutyramide,

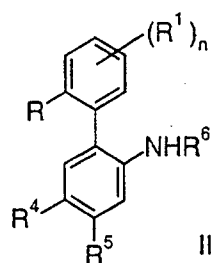
- 20 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(2'-methyl-biphenyl-2-yl)-isobutyramide and

N-(2'-amino-biphenyl-2-yl)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-isobutyramide.

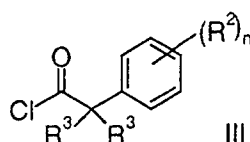
- The present compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts can be prepared by methods known in the art, for example, by processes described below,
25 which process comprises

a) reacting a compound of formula

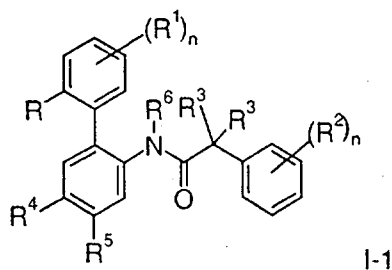
- 5 -

27
74

with a compound of formula



to a compound of formula

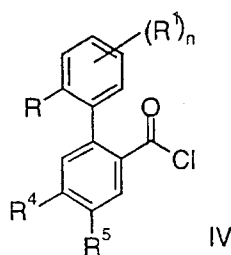


5

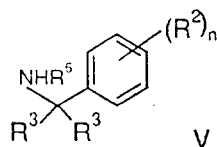
wherein $R^1 - R^6$, R and n have the significances given above,

or

b) reacting a compound of formula

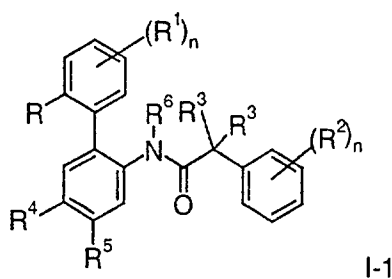


10 with a compound of formula

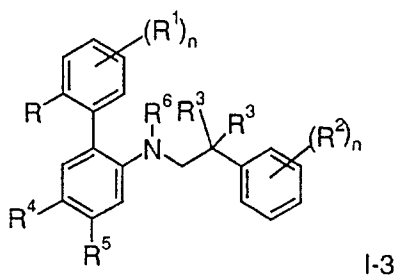


to give a compound of formula

- 8 -

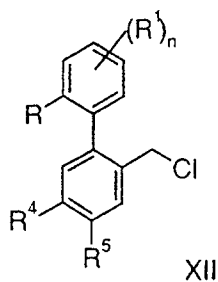


to a compound of formula

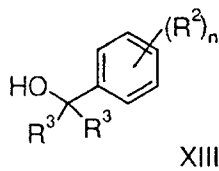


wherein the definitions of substituents are given above, or

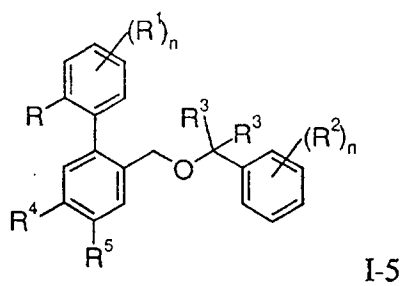
5 g) reacting a compound of formula



with a compound of formula



to a compound of formula

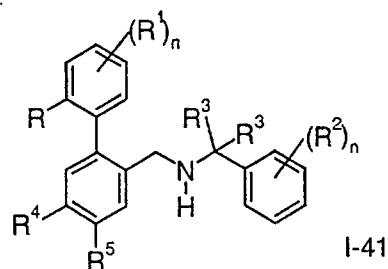


- 9 -

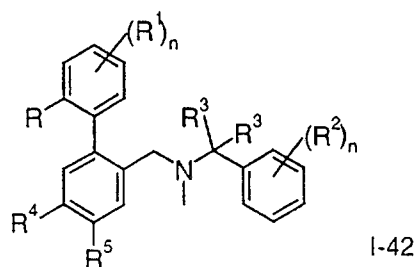
39
76

wherein the definitions of substituents are given above, or

h) methylating a compound of formula



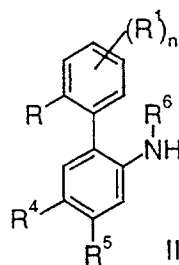
to a compound of formula



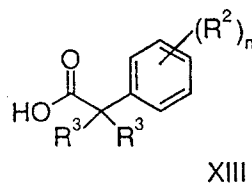
5

wherein the substituents are given above, or

i) reacting a compound of formula



with a compound of formula

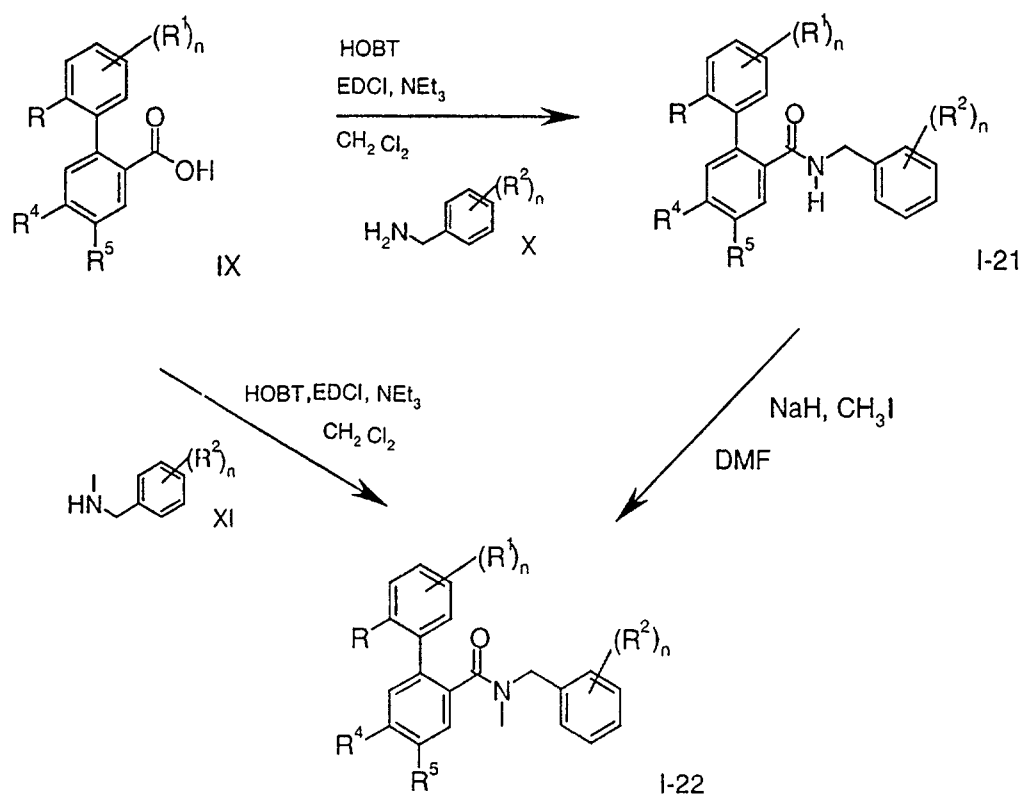


10

to a compound of formula

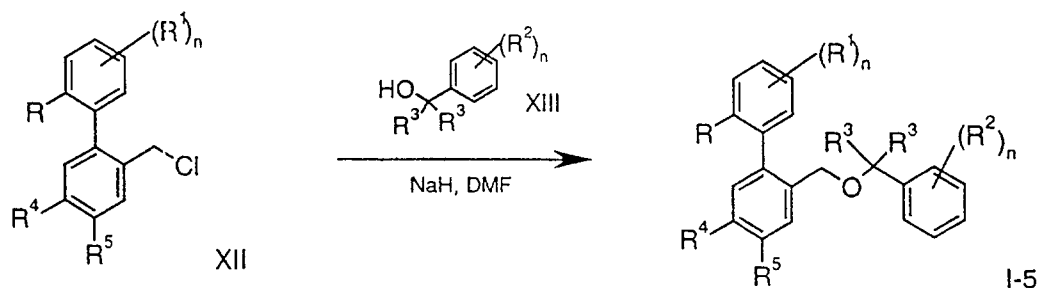
- 12 -

Scheme 1



The substituents are given above.

Scheme 2

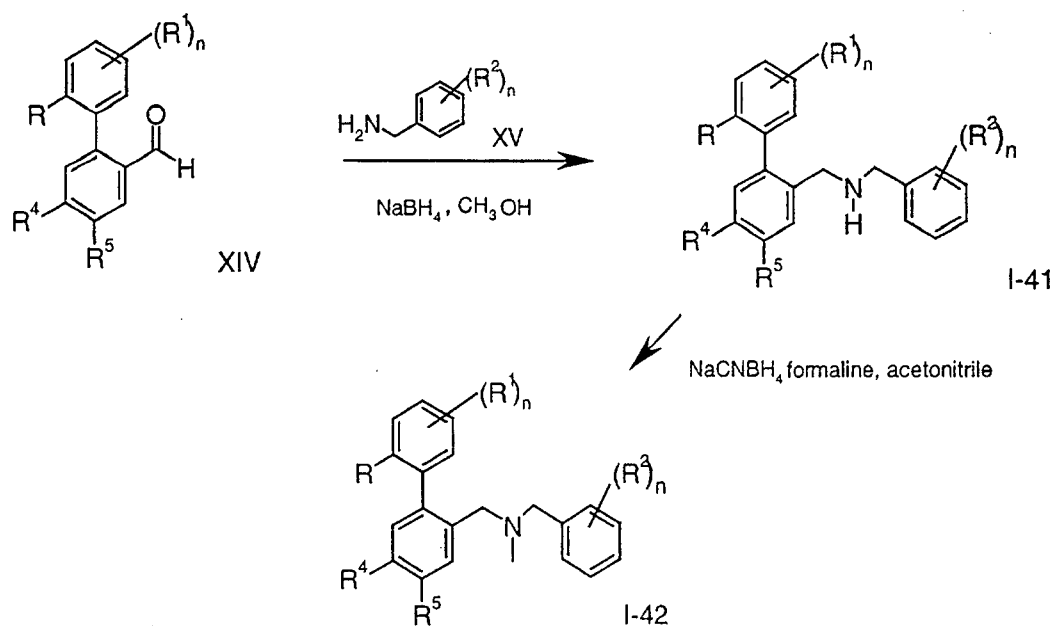


The definition of substituents is given above.

BT
78

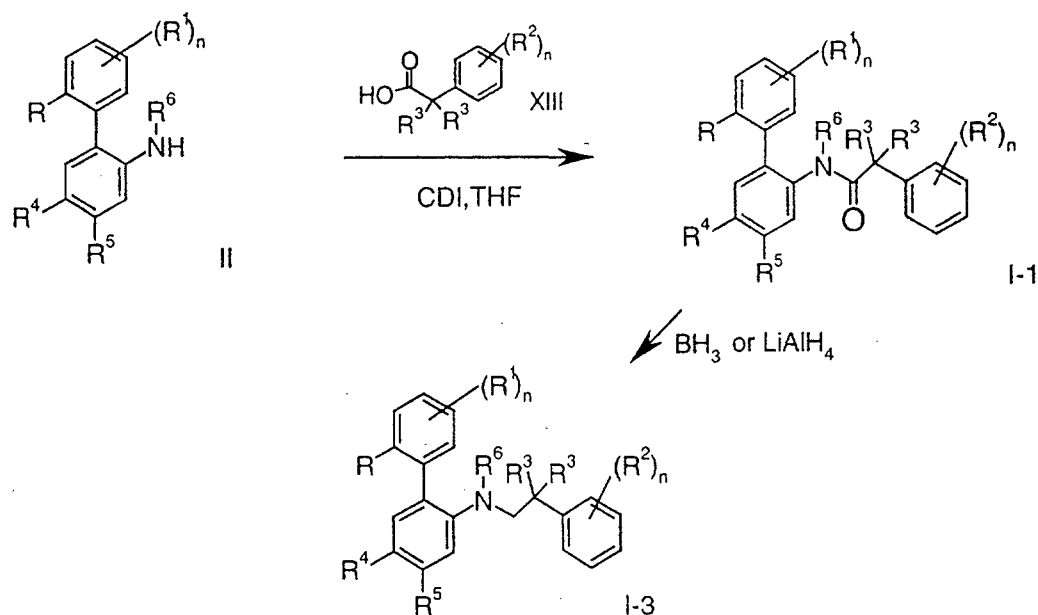
- 13 -

Scheme 3



The definition of substituents is given above.

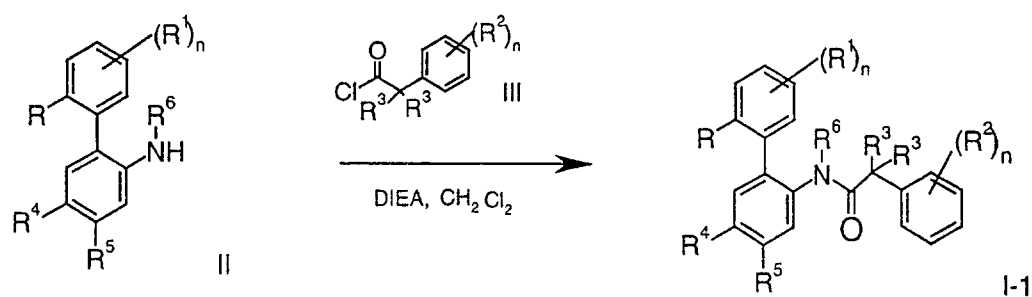
Scheme 4



The definition of substituents is given above.

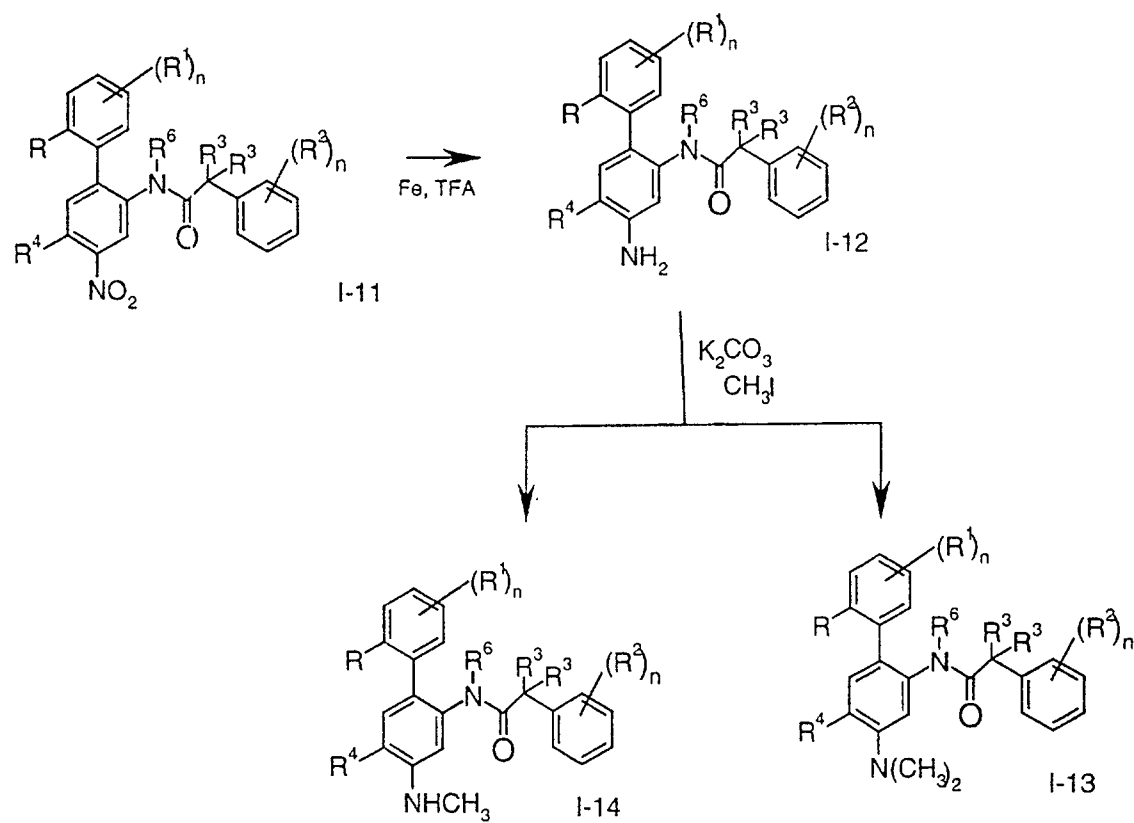
- 14 -

Scheme 5



The definition of substituents is given above.

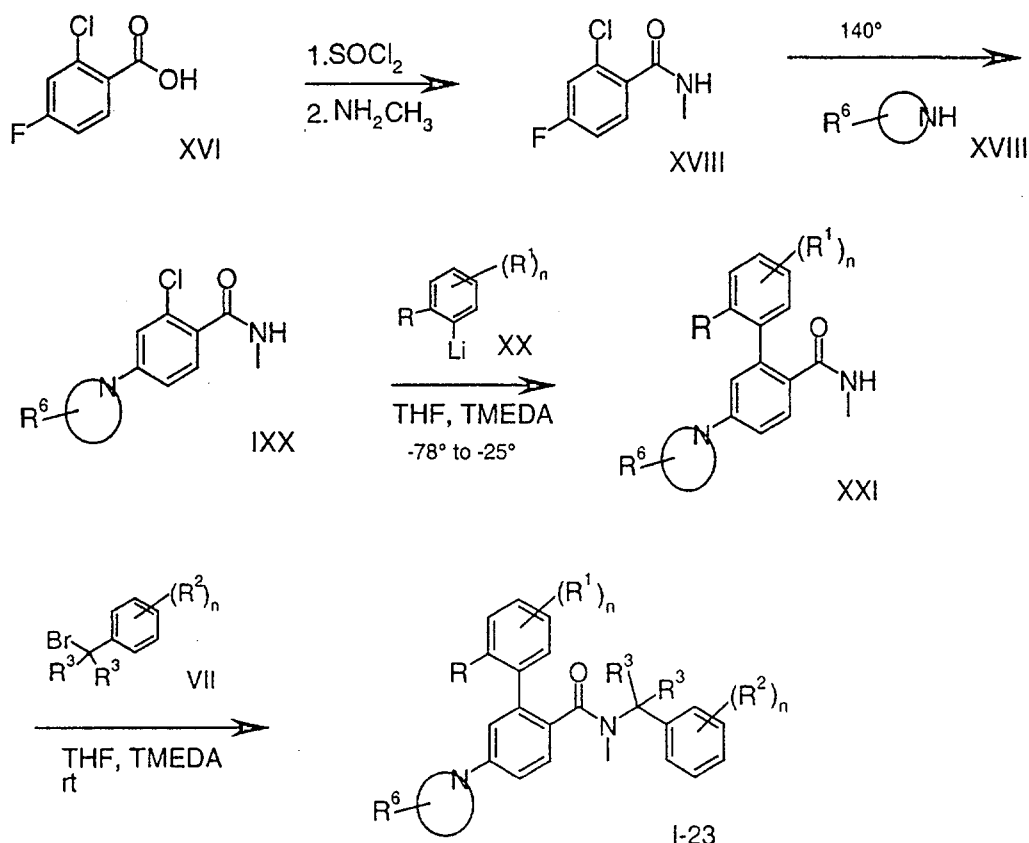
Scheme 6



The definition of substituents is given above.

- 15 -

Scheme 7



The definition of substituents is given above.

As mentioned earlier, the compounds of formula I and their pharmaceutically usable addition salts possess valuable pharmacological properties. It has been found that the compounds of the present invention are antagonists of the Neurokinin 1 (NK-1, substance P) receptor.

The compounds were investigated in accordance with the tests given hereinafter.

The affinity of test compounds for the NK1 receptor was evaluated at human NK1 receptors in CHO cells infected with the human NK1 receptor (using the Semliki virus expression system) and radiolabelled with [3H]substance P (final concentration 0.6 nM). Binding assays were performed in HEPES buffer (50 mM, pH 7.4) containing BSA (0.04 %), leupeptin (8 mg / ml), MnCl_2 (3mM) and phosphoramidon (2 mM). Binding assays consisted of 250 μl of membrane suspension (1.25×10^5 cells / assay tube), 0.125 ml of buffer of displacing agent and 125 μl of [3H]substance P. Displacement curves were determined with at least seven concentrations of the compound. The assay tubes were incubated for 60 min at room temperature after which time the tube contents were rapidly filtered under vacuum through GF/C filters presoaked for 60 min with PEI (0.3%) with 2 x

- 16 -

2 ml washed of HEPES buffer (50 mM, pH 7.4). The radioactivity retained on the filters was measured by scintillation counting. All assays were performed in triplicate in at least 2 separate experiments.

The affinity to the NK-1 receptor, given as pKi, is in the scope of 8,00-9,00 for the
5 preferred compounds.

The compounds of formula I as well as their pharmaceutically usable acid addition salts can be used as medicaments, e.g. in the form of pharmaceutical preparations. The pharmaceutical preparations can be administered orally, e.g. in the form of tablets, coated tablets, dragées, hard and soft gelatine capsules, solutions, emulsions or suspensions. The
10 administration can, however, also be effected rectally, e.g. in the form of suppositories, or parenterally, e.g. in the form of injection solutions.

The compounds of formula I and their pharmaceutically usable acid addition salts can be processed with pharmaceutically inert, inorganic or organic excipients for the production of tablets, coated tablets, dragees and hard gelatine capsules. Lactose, corn starch or
15 derivatives thereof, talc, stearic acid or its salts etc can be used as such excipients e.g. for tablets, dragées and hard gelatine capsules.

Suitable excipients for soft gelatine capsules are e.g. vegetable oils, waxes, fats, semi-solid and liquid polyols etc.

Suitable excipients for the manufacture of solutions and syrups are e.g. water, polyols,
20 saccharose, invert sugar, glucose etc.

Suitable excipients for injection solutions are e.g. water, alcohols, polyols, glycerol, vegetable oils etc.

Suitable excipients for suppositories are e.g. natural or hardened oils, waxes, fats, semi-liquid or liquid polyols etc.

25 Moreover, the pharmaceutical preparations can contain preservatives, solubilizers, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, sweeteners, colorants, flavorants, salts for varying the osmotic pressure, buffers, masking agents or antioxidants. They can also contain still other therapeutically valuable substances.

The dosage can vary within wide limits and will, of course, be fitted to the individual
30 requirements in each particular case. In general, in the case of oral administration a daily dosage of about 10 to 1000 mg per person of a compound of general formula I should be appropriate, although the above upper limit can also be exceeded when necessary.

The following Examples illustrate the present invention without limiting it. All temperatures are given in degrees Celsius.

Example 1

Biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

5 a) Biphenyl-2-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide

To a solution of 0.79 g (4 mmol) biphenyl-2-carboxylic acid in 30 ml CH_2Cl_2 1.12 ml (8 mmol) triethylamin, 0.60 g (4 mmol) 1-hydroxy-benzotriazol and 0.76 g (4 mmol) N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride 1.167 g (4 mmol) 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamin was added. The reaction mixture was stirred for 16 hrs. The
10 reaction mixture was diluted with 20 ml CH_2Cl_2 , washed with 50 ml 0.5N HCl and 50 ml H_2O . The aqueous layers were backextracted with 50 ml CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1) to give 0.93 g (73%) biphenyl-2-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide as a colorless solid, m.p. 86-87°.

15 b) Biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

To a solution of 0.63 g (1.50 mmol) biphenyl-2-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide in 10 ml N,N-dimethylformamide 0.08 g (1.98 mmol) sodiumhydride (60% Dispersion in mineral oil) was added and the reaction mixture was stirred for 1 hr. After the addition of 0.15 ml (2.4 mmol) methyl iodide at 0°, the reaction mixture was stirred for
20 3 hrs. at RT. The reaction mixture was distributed between 50 ml H_2O , 50 ml brine and 50 ml CH_2Cl_2 . The phases were separated, the aqueous layer washed twice with 50 ml CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2 , ethyl acetate/ CH_2Cl_2 15:1) to give 0.50 g (76 %) biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as
25 colorless solid, m.p. 97-88°.

Example 2

Biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-dichloro-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 1 a) there was obtained from biphenyl-2-carboxylic acid and 3,5-dichlorobenzylamine biphenyl-2-carboxylic acid 3,5-dichloro-benzylamide as a colorless solid, m.p. 152-153°, which was methylated as
30

- 18 -

described in Example 1 b) to give biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-dichloro-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, m.p 126-128°.

Example 3

5 Biphenyl-2-carboxylic acid methyl-(3-methyl-5-trifluoromethyl-benzyl)-amide

In an analogous manner to that described in Example 1 a) there was obtained from biphenyl-2-carboxylic acid and 3-methyl-5-trifluoromethyl-benzylamine biphenyl-2-carboxylic acid 3-methyl-5-trifluoromethyl-benzylamide as a colorless solid, m.p. 126.7-127.1°, which was methylated as described in Example 1 b) to give biphenyl-2-carboxylic
10 acid methyl-(3-methyl-5-trifluoromethyl-benzyl)-amide as a colorless oil, MS (EI): 383 (M⁺).

Example 4

2'-Bromo-biphenyl-2-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide

In an analogous manner to that described in Example 1 a) there was obtained from 2'-
15 bromo-biphenyl-2-carboxylic acid and 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamine 2'-bromo-biphenyl-2-carboxylic acid 3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide as a colorless solid, MS (EI): 502 (M⁺).

Example 5

2'-Bromo-biphenyl-2-carboxylic acid 3,5-dichloro-benzylamide

20 In an analogous manner to that described in Example 1 a) there was obtained from 2'-bromo-biphenyl-2-carboxylic acid and 3,5-dichlorobenzylamine 2'-bromo-biphenyl-2-carboxylic acid 3,5-dichloro-benzylamide as a colorless solid, m.p. 122.5-123.2°.

Example 6

25 2'-Bromo-biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide

In an analogous manner to that described in Example 1 a) there was obtained from 2'-bromo-biphenyl-2-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine 2'-bromo-biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless solid, MS (EI): 514 (M-H⁺).

30

Example 7

N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-2-naphthalen-1-yl-benzamide

In an analogous manner to that described in Example 1 a) there was obtained from 2-naphthalen-1-yl-benzoic acid and (3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine N-(3,5-

84
81

- 19 -

bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-2-naphthalen-1-yl-benzamide as a colorless solid, MS (EI): 514 (M-H⁺).

Example 8

- 5 2'-Methoxy-biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide
In an analogous manner to that described in Example 1 a) there was obtained from 2'-methoxy-biphenyl-2-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine 2'-methoxy-biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (ISP): 468.2 (M+H)⁺.

10

Example 9

- 2'-Methoxy-biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide
In an analogous manner to that described in Example 1 a) there was obtained from 3'-methoxy-biphenyl-2-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine
15 3'-methoxy-biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (ISP): 468.1 (M+H)⁺.

Example 10

- 2'-Methyl-biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide
20 In an analogous manner to that described in Example 1 a) there was obtained from 2'-methyl-biphenyl-2-carboxylic acid and (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amine 2'-methyl-biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide as a colorless oil, MS (EI): 450 (M-H)⁺.

Example 11

- 25 2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyloxymethyl)-biphenyl

- To a solution of 1.53 g (6.26 mmol) (3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-methanol in 15 ml N,N-dimethylformamide 0.30 g (7.52 mmol) sodiumhydride (60% Dispersion in mineral oil) was added and the reaction mixture was stirred for 1 hr. After the addition of 1.27 g (6.26 mmol) 2-chloromethyl-biphenyl in 5 ml N,N-dimethylformamide at 0°, the reaction
30 mixture was stirred for 3 hrs. at RT. The reaction mixture was distributed between 50 ml H₂O, 50 ml brine and 50 ml CH₂Cl₂. The phases were separated, the aqueous layer washed twice with 50 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 40:1) to give 1.25 g (47 %) 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyloxymethyl)-biphenyl as a colorless
35 oil, MS (EI): 410 (M⁺).

- 20 -

Example 12

(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2'-methoxy-biphenyl-2-ylmethyl)-amine

To a solution of 0.55 g (2.3 mmol) 3,5-bis-trifluoromethylbenzaldehyde in 15 ml methanol 0.50 g (2.34 mmol) (2'-methoxy-biphenyl-2-yl)-methylamine was added and the reaction mixture was stirred for 1 hr. After addition of 0.13 g (3.45 mmol) NaBH₄ the reaction mixture was stirred for 1 hr and then poured into ice/water. The aqueous phase was extracted three times with 60 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂) to give 0.82 g (81 %) (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2'-methoxy-biphenyl-2-ylmethyl)-amine as a colorless oil, MS (ISP): 440.3 (M+H)⁺.

Example 13

(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2'-methoxy-biphenyl-2-ylmethyl)-methyl-amine

To a solution of 0.40 g (0.91 mmol) (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2'-methoxy-biphenyl-2-ylmethyl)-amine in 5 ml acetonitril and 0.35 ml (4.55 mmol) formalin (36 % in water) 0.091 g (1.46 mmol) sodiumcyanoborohydride was added in small portions. The reaction mixture was stirred for 45 min and then poured into water. The aqueous phase was extracted three times with 60 ml CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂) to give 0.33 g (80 %) (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2'-methoxy-biphenyl-2-ylmethyl)-methyl-amine as a colorless oil, MS (ISP): 454.4 (M+H)⁺.

Example 14

N-Biphenyl-2-yl-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-acetamide

To a solution of 272 mg (1.0 mmol) 3,5-bis(trifluoromethyl)phenylacetic acid in 1 ml tetrahydrofuran 162 mg (1.0 mmol) 1,1'-carbonyldiimidazole was added in one portion at 0°. The reaction mixture was stirred for 2 hrs at room temperature and 147 mg (0.8 mmol) biphenyl-2-yl-methyl-amine was added. Stirring was continued for 3 days at room temperature. The reaction mixture was evaporated and the residue was purified by chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 3:1) to give 160 mg (46%) N-biphenyl-2-yl-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-acetamide as white crystals, MS (ISP): 438.2 (M+H)⁺.

Example 15

(R,S)-N-Biphenyl-2-yl-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-propionamide

a) N-Biphenyl-2-yl-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide

85
32

- 21 -

In an analogous manner to that described in Example 14 there was obtained from 2-aminobiphenyl and 3,5-bis(trifluoromethyl)phenylacetic acid N-biphenyl-2-yl-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide as white crystals, MS (ISP): 424.2 (M+H)⁺.

5 b)(R,S) N-Biphenyl-2-yl-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-propionamide

To a solution of 288 mg (0.68 mmol) N-biphenyl-2-yl-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide in 0.5 ml N,N-dimethylformamide under argon 204 mg (1.02 mmol) potassium hexamethyldisilazide was added at 0°. Stirring was continued for 1 h at room temperature and the reaction mixture was cooled to 0° again. At this temperature, 160 mg (1.07 mmol)
10 methyl iodide was added. After stirring for 3 hrs. at room temperature, ethyl acetate was added and the organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 4:1) to give 200 mg (65%) of N-biphenyl-2-yl-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-propionamide as white crystals, MS (ISP): 452.2 (M+H)⁺.

15

Example 16

2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(2'-methyl-4-nitro-biphenyl-2-yl)-isobutyramide

a) 2'-Methyl-4-nitro-biphenyl-2-ylamine

A mixture of 1.0 g (4.6 mmol) 2-bromo-5-nitroaniline, 20 ml benzene, 10 ml 2 N sodium carbonate solution, 159 mg (0.14 mmol) tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) and
20 725 mg (5.07 mmol) o-tolylboronic acid was heated under argon at 60° for 20 hrs. After cooling to room temperature, the aqueous phase was separated and washed twice with toluene. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/hexane 2:1) to yield 950 mg (91%) of 2'-methyl-4-nitro-biphenyl-2-ylamine as a pale yellow oil, MS (EI):
25 228 (M⁺).

b) 2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(2'-methyl-4-nitro-biphenyl-2-yl)-isobutyramide

A solution of 925 mg (4.05 mmol) 2'-methyl-4-nitro-biphenyl-2-ylamine and 1.03 ml (6.08 mmol) N-ethyl-diisopropylamine in 9 ml CH₂Cl₂ was cooled in an ice bath and a solution of 1.42 g (4.46 mmol) 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propionyl
30 chloride in 1 ml CH₂Cl₂ was added dropwise. The reaction mixture was kept at room temperature for 2 hrs.. After addition of CH₂Cl₂, the organic layer washed with 1 N NaOH solution and 1 N HCl solution, dried (MgSO₄) and evaporated to give 1.84 g (89%) 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(2'-methyl-4-nitro-biphenyl-2-yl)-isobutyramide as yellow crystals, MS (ISP): 511.3 (M+H)⁺.

- 22 -

Example 17

2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(2'-methyl-4-nitro-biphenyl-2-yl)-isobutyramide

- 5 To a solution of 1.75 g (3.43 mmol) 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(2'-methyl-4-nitro-biphenyl-2-yl)-isobutyramide in 11 ml N,N-dimethylformamide under argon 4.1 ml (4.1 mmol) of 1 M potassium hexamethyldisilazide solution in tetrahydrofuran were added dropwise at 0°. Stirring was continued for 1 h at room temperature and the reaction mixture was cooled to 0° again. At this temperature, 0.32 ml (5.14 mmol) methyl iodide
10 were added. After stirring for 3 hrs at room temperature, ethyl acetate was added and the organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, ethyl acetate/hexane 1:1) to give 1.0 g (56%) 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(2'-methyl-4-nitro-biphenyl-2-yl)-isobutyramide as yellow crystals, MS (EI): 524 (M⁺).

15

Example 18

N-(4-Amino-2'-methyl-biphenyl-2-yl)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-isobutyramide

- To a solution of 950 mg (1.81 mmol) 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(2'-methyl-4-nitro-biphenyl-2-yl)-isobutyramide in 12 ml tetrahydrofuran and 3 ml water
20 mg (10.87 mmol) iron powder and 3 drops trifluoroacetic acid were added. After heating at 85° for 3 hrs., the reaction mixture was cooled to room temperature and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 1:4) to give 890 mg (99%) N-(4-amino-2'-methyl-biphenyl-2-yl)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-isobutyramide as pale yellow crystals, MS (ISP): 495.2 (M+H)⁺.
25

Example 19

2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(4-dimethylamino-2'-methyl-biphenyl-2-yl)-N-methyl-isobutyramide

- To a solution of 300 mg (0.61 mmol) N-(4-amino-2'-methyl-biphenyl-2-yl)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-isobutyramide in 3 ml acetone 420 mg (3.03 mmol)
30 K₂CO₃ and 0.057 ml (0.91 mmol) methyl iodide were added. Stirring was continued overnight at room temperature. The reaction mixture was filtered and the filtrate evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 1:4)

85
83

- 23 -

to give 96 mg (30%) 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(4-dimethylamino-2'-methyl-biphenyl-2-yl)-N-methyl-isobutyramide as a pale yellow oil, MS (ISP): 532.2 (M+H)⁺.

Example 20

2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(2'-methyl-4-methylamino-biphenyl-2-yl)-isobutyramide

The title compound was isolated as a yellow oil, MS (ISP): 509.1 (M+H)⁺, (44 mg, 14%) during the purification of 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(4-dimethylamino-2'-methyl-biphenyl-2-yl)-N-methyl-isobutyramide.

Example 21

2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(2'-methoxy-biphenyl-2-yl)-N-methyl-isobutyramide

A solution of 53 mg (0.25 mmol) (2'-methoxy-biphenyl-2-yl)-methyl-amine and 0.064 ml (0.375 mmol) N-ethyldiisopropylamine in 4 ml CH₂Cl₂ was cooled in an ice bath and a solution of 88 mg (0.275 mmol) 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propionyl chloride in 1 ml CH₂Cl₂ was added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Ethyl acetate was added and the organic layer was washed with saturated Na₂CO₃ solution, 1 N HCl solution, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 4:1) to give 107mg (87%) 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(2'-methoxy-biphenyl-2-yl)-N-methyl-isobutyramide as orange crystals, MS (ISP): 496.1 (M+H)⁺.

Example 22

2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(2'-methyl-biphenyl-2-yl)-isobutyramide

In an analogous manner to that described in Example 21 there was obtained from (2'-methyl-biphenyl-2-yl)-methyl-amine and 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propionyl chloride 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(2'-methyl-biphenyl-2-yl)-isobutyramide as white crystals, MS (ISP): 480.2 (M+H)⁺.

Example 23

2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(2'-chloro-biphenyl-2-yl)-N-methyl-isobutyramide

In an analogous manner to that described in Example 21 there was obtained from (2'-chloro-biphenyl-2-yl)-methyl-amine and 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-

- 26 -

mmol) 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl bromide was added dropwise to the resulting suspension. The reaction was quenched with water after 1.5h. The mixture was diluted with 5 ml 2 N NaOH solution and extracted with 3 5-ml portions of ethyl acetate. The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated. Chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/methanol 19:1) gave 25 mg (29%) 2'-Methyl-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide, MS (ISP): 550.5 (M+H)⁺.

Example 28

2'-Chloro-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide
2'-Chloro-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide (MS (570, M+H)⁺) was prepared analogously to the preparation of 2'-methyl-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-biphenyl-2-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide (Example 27) using 2-bromochlorobenzene instead of o-bromotoluene in step c).

Example A

Tablets of the following composition are manufactured in the usual manner:

	mg/tablet
Active substance	5
Lactose	45
Corn starch	15
Microcrystalline cellulose	34
Magnesium stearate	1
Tablet weight	100

88
85

- 27 -

Example B

Capsules of the following composition are manufactured:

	mg/capsule
5 Active substance	10
Lactose	155
Corn starch	30
Talc	5

Capsule fill weight 200

- 10 The active substance, lactose and corn starch are firstly mixed in a mixer and then in a comminuting machine. The mixture is returned to the mixer, the talc is added thereto and mixed thoroughly. The mixture is filled by machine into hard gelatine capsules.

Example C

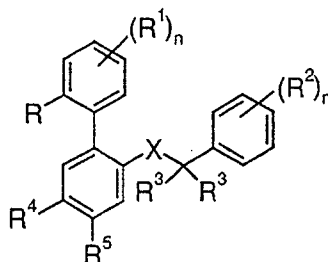
Suppositories of the following composition are manufactured:

	mg/supp.
15 Active substance	15
Suppository mass	1285
Total	1300

- 20 The suppository mass is melted in a glass or steel vessel, mixed thoroughly and cooled to 45°C. Thereupon, the finely powdered active substance is added thereto and stirred until it has dispersed completely. The mixture is poured into suppository moulds of suitable size, left to cool, the suppositories are then removed from the moulds and packed individually in wax paper or metal foil.

Claims

1. Compounds of the general formula



5 wherein

R is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, amino, $-N(R^6)_2$ or trifluoromethyl;

R^1 is hydrogen, lower alkoxy or halogen;

R and R^1 may be together $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

10 R^2 is halogen, lower alkyl or trifluoromethyl;

R^3 is hydrogen or lower alkyl;

R^4 is hydrogen or a cyclic tertiary amine, optionally substituted by lower alkyl;

R^5 is hydrogen, nitro, amino or $-N(R^6)_2$;

R^6 is hydrogen or lower alkyl;

15 X is $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^6)-$; $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$; $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(R^6)-$; $-\text{N}(R^6)\text{C}(\text{O})-$; or $-\text{N}(R^6)(\text{CH}_2)_n-$; and

n is 1-2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein X is $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^6)$ and R^6 is methyl.

20 3. A compound according to claim 2, which is

2'-methyl-biphenyl-2-carboxylic acid-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

- 29 -

2'-methyl-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-biphenyl-2-carboxylic acid-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide and

2'-chloro-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-biphenyl-2-carboxylic acid-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide.

5 4. A compound according to claim 1, wherein X is -N(R⁶)-CO- and R⁵ is methyl.

5. A compound according to claim 4, which is

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(2'-methyl-4-nitro-biphenyl-2-yl)-isobutyramide,

10 N-(4-amino-2'-methyl-biphenyl-2-yl)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(2'-methyl-4-methylamino-biphenyl-2-yl)-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(2'-methyl-biphenyl-2-yl)-isobutyramide and

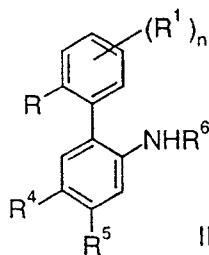
15 N-(2'-amino-biphenyl-2-yl)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-isobutyramide.

6. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1-5 and pharmaceutically acceptable excipients.

7. A medicament according to claim 6 for the treatment of diseases related to the NK-1 receptor antagonists.

20 8. A process for preparing a compound of formula I as defined in claim 1, which process comprises

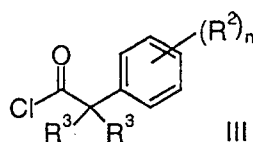
a) reacting a compound of formula



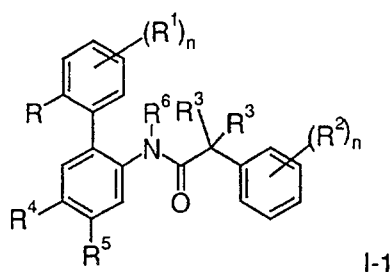
with a compound of formula

90
87

- 30 -



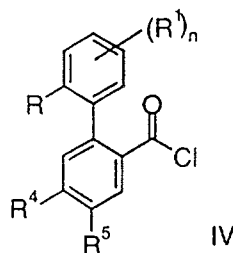
to a compound of formula



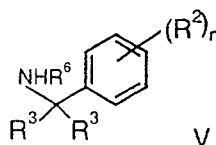
wherein R^1 - R^6 , R and n have the significances given in claim 1,

5 or

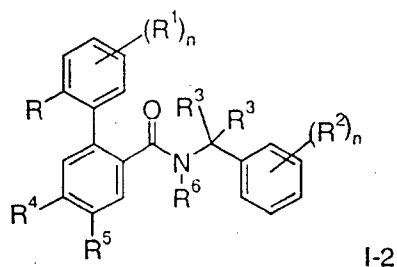
b) reacting a compound of formula



with a compound of formula



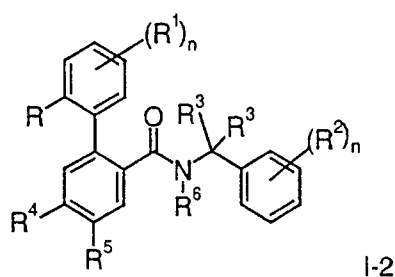
10 to give a compound of formula



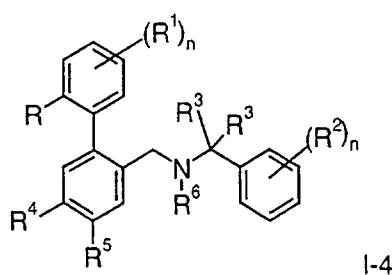
wherein R^1 - R^6 , R and n have the significances given in claim 1, or

c) reducing a compound of formula

- 31 -

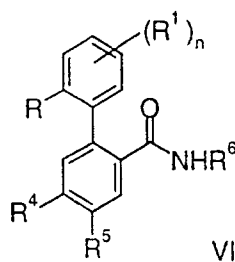


to a compound of formula

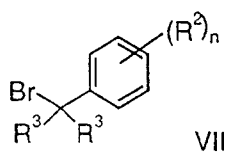


wherein the definitions of substituents are given in claim 1, or

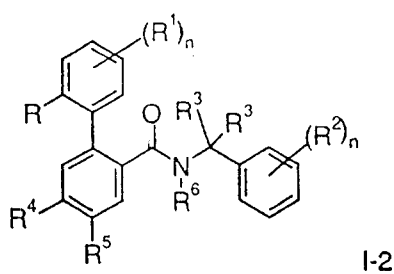
5 d) reacting a compound of formula



with a compound of formula



to a compound of formula



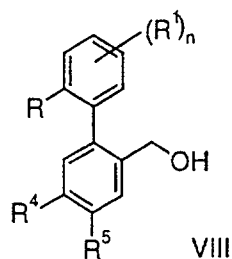
10

wherein the definitions of substituents are given in claim 1, or

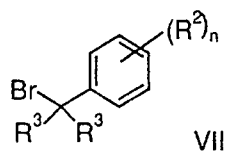
94
88

- 32 -

e) reacting a compound of formula

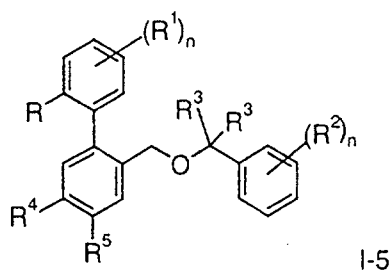


with a compound of formula



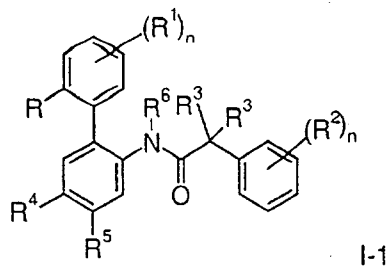
5

to a compound of formula



wherein the definitions of substituents are given in claim 1, or

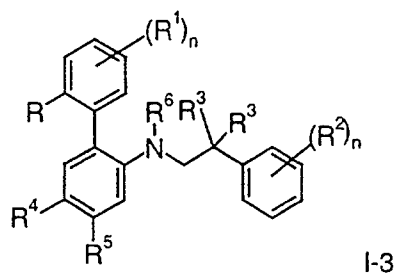
f) reducing a compound of formula



10

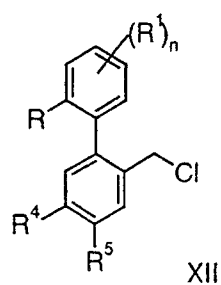
to a compound of formula

- 33 -

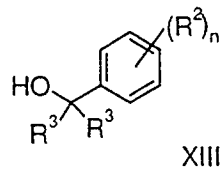


wherein the definitions of substituents are given in claim 1, or

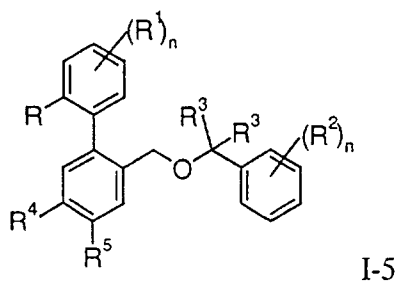
g) reacting a compound of formula



5 with a compound of formula



to a compound of formula

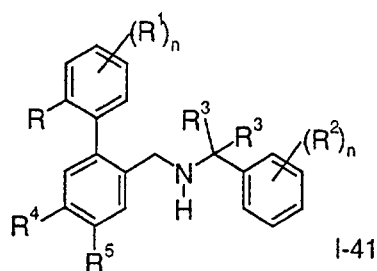


wherein the definitions of substituents are given above, or

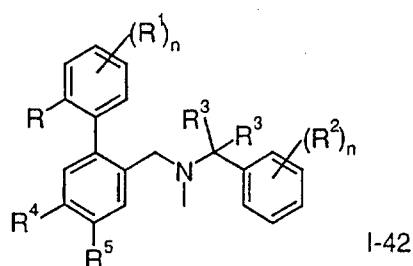
10 h) methylating a compound of formula

92
81

- 34 -

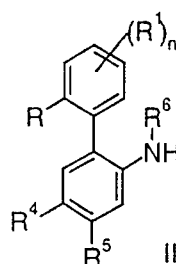


to a compound of formula

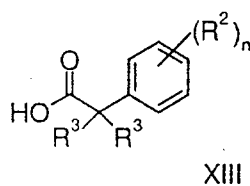


wherein the substituents are given above, or

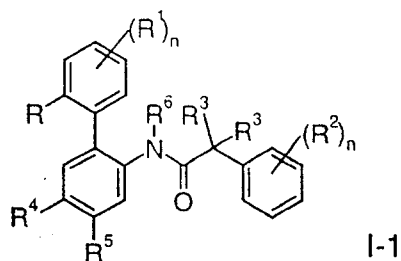
- 5 i) reacting a compound of formula



with a compound of formula



to a compound of formula



10

wherein the definition of substituents is given above, or

- 35 -

j) modifying one or more substituents R^1 - R^6 or R within the definitions given above, and

if desired, converting the compound obtained into a pharmaceutically acceptable acid addition salt.

5 9. A compound according to any one of claims 1-5, whenever prepared by a process as claimed in claim 8 or by an equivalent method.

10 10. The use of a compound in any one of claims 1-5 for the treatment of diseases related to the NK-1 receptor or for the manufacture of a medicament useful in the treatment of diseases.

10 11. The invention as hereinbefore described.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : CC316811 00000000 Folios: 93
Fecha (AMD): 2000-03-06 16:17:24
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

94
90

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante ☐
- Nombre e identificación del Inventor ☐
- Título o nombre de la Invención ☐
- Descripción ☐
- Reivindicaciones ☐
- Resumen ☐
- Comprobante de Pago ☐

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Nombre e identificación del peticionario ☐
- Nombre e identificación del inventor o diseñador ☐
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse ☐
- Representación gráfica ☐
- Comprobante de pago ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-016011

Fecha: 8 de marzo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de junio de 1994,
del folio 76.618 al folio 76.623 del
libro de Protocolo N° 259, obra el poder
N° 15.256 conferido por F. HOFFMANN LA
ROCHE A.G.

domiciliado(a) en Basilea - Suiza

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO
LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430

2000-03-8

EXPEDIENTE 0-016011

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI [x] NO [] EXTEMPORANEAMENTE []** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.
- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI [x] NO [] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI [x] NO []** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI [x] NO []** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 8 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES ⁴³⁰PRIMER EXAMEN DE FORMA ²⁰⁰⁰⁻⁰³⁻³¹

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

78700 016.011A 61K 31/165 // 31/075 // 31/13 // 31/185

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Mayo 31, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

98
94

Folio 98

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 787
EXPEDIENTE 00 016.011
IPC A 61 K 31/165 // 31/075 // 31/13
// 31/185

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Dentro del título pueden nombrarse los grupos químicos predominantes que caracterizan a la estructura inventada como p. ej. el grupo amido. Hacer la aclaración necesaria.
2. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.
3. Adjuntar también la tarjeta del archivo temático con el debido resumen.
4. Y adjuntar la tarjeta del archivo de propietarios debidamente diligenciada.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Junio 1, 2000
--	------------------------------------	---

99
95

EXPEDIENTE 0-016011

AUTO 0636

430.
2000-06-15

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Jose Antonio LLoreda, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

33 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., _____ notificado por anotación en estado de esta misma fecha.



VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA