

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Organización CSA Ltda

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-39578

54. TITULO

COMPUESTOS DERIVADOS DE SULFONILAMINAS, PROCESOS PARA SU PRODUCCION,
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y METODO PARA SU
APLICACION.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/18

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

MAYO 29 DEL 2000

202038

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



00 39578

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00039578 00000000
Fecha (R.D.): 2000-05-29 15:56:46
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 60

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social NOVARTIS AG

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

SUIZA

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

BASILEA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio

CRA. 11A No. 94-76, OFICINA 305

Ciudad

SANTAFÉ DE BOGOTÁ

Teléfono 6 162051/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1. CHRISTOPHER THOMAS BRAIN 2. WILLIAM CANTRELL 3. ANDREW
JAMES CULSHAW 4. EDWARD KAROL DZIADULEWICZ 5. TERANCE
WILLIAM HART 6. TIMOTHY JOHN RITCHIE 7. LILADHAR WAYKOLE.

Identificación

Dirección

1. WERRINGTON, PETERBOROUGH, CAMBRIDGESHIRE, GRAN BRETAÑA
2. SAN ANTONIO, TEXAS, E.U.A. 3. GREENFORD, MIDDLESEX, GRAN

Ciudad

BRETAÑA 4. BEAR FLAT, BATH, SOMERSET, GRAN BRETAÑA 5. CLERK
MAXWELL ROAD, CAMBRIDGE, GRAN BRETAÑA 6. LONDRES, GRAN BRETAÑA
7. SUCCASUNNA, NEW JERSEY, E.U.A. Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención COMPUESTOS DERIVADOS DE SULFONILAMINAS, PROCESOS PARA SU PRODUCCIÓN,
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y MÉTODO PARA SU APLICACIÓN.

PRIORIDAD REIVINDICADA:

SÍ

☒

NO

TIPO DE PRIORIDAD:

ANDINA

☐

UNIONISTA

☒

(33) País GRAN BRETAÑA

Fecha JUNIO 4, 1999

(31) No. Solicitud 9913079.1

Para publicar a los

☒

6 meses

☐

12 meses

☐

18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

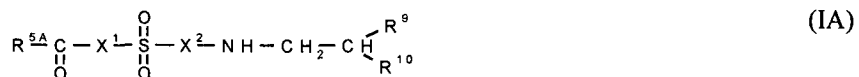
(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C 07

2343/P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

1. La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula IA:



en donde:

R^{5A} ES $-\text{X}^A-\text{R}^{6A}$ ó $-\text{N}(\text{R}^{7A})\text{R}^{8A}$, en donde:

X^A es piperidinileno ó piperazinileno,

R^{6A} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 4 átomos de carbono, (alcoxialquilo) de 1 a 4 átomos de carbono, (carboxialquilo) de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo heterocíclico de 5 a 7 átomos de carbono, o fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^{7A} es aminoalquilo de 2 a 4 átomos de carbono, o mono- ó di-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono)aminoalquilo de 2 a 5 átomos de carbono, y Continúa hoja anexa

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 17.398 ☒

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 17.398 ☒

Recibo de la tasa respectiva No. 26,771 ☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación ☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud ☐

Traducción oficial ☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud:

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple ☐

Capítulo descriptivo ☒

Dibujos planos necesarios ☐

Capítulo reivindicatorio ☒

Tarjeta archivo propiedad según formato ☒

Tarjeta archivo temático según formato ☒

Extracto para publicación según formato ☒

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms ☐

Otros documentos ☐

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

FIRMA
NOMBRE


JIMENA ESCOBAR URIBE

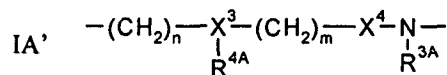
C.C. 39.779.452 Usaquén.

T.P. No. 68.228

HOJA ANEXA

R^{8A} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o tiene los significados dados para R^{7A} ;

X^1 es un grupo divalente de la fórmula IA' :



en donde:

n es 0 ó 1;

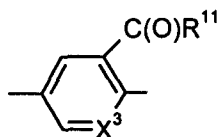
X^3 es CH ó N;

(a) X^4 es un enlace directo, R^{3A} y R^{4A} son juntos etileno, y m es 2; ó

(b) X^4 es un enlace directo, R^{3A} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquénilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 6 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, o heteroaralquilo de 6 a 9 átomos de carbono, R^{4A} es H, y m es 1 ó 2 ó 3; ó

(c) X^4 es $-CH(R^{12})-$, R^{3A} es H, y R^{4A} y R^{12} son juntos propileno, y m es 1, o etileno y m es 2;

X^2 es un grupo divalente de la fórmula IA'' :



en donde:

X^3 es CH ó N; y

R^{11} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o $-NR^{1A}R^{2A}$, en donde:

R^{1A} y R^{2A} son independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de N con el que están unidos, representan un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; y

R^9 y R^{10} son independientemente un anillo de fenilo o piridina; y sales del mismo.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 26,771
FECHA : ABRIL 28 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00339578 00000000 Folios: 60
Fecha (R.D): 2000-05-29 15:56:46
Tramite : C02 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	999256	10,165,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

CON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°

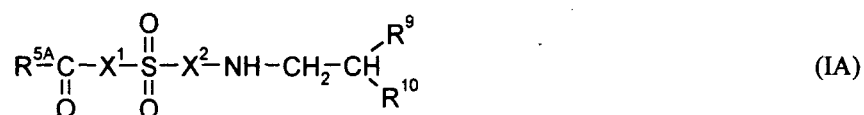


Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE BRADIQUININA

La presente invención se refiere a novedosos derivados de sulfonilamina, a procesos para su producción, a su uso
5 como productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

De una manera más particular, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de la fórmula
10 IA:



en donde:

R^{5A} ES $-\text{X}^A - \text{R}^{6A}$ ó $-\text{N}(\text{R}^{7A})\text{R}^{8A}$, en donde:

15 X^A es piperidinileno ó piperazinileno,

R^{6A} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 3 a 4 átomos de carbono, alquino de 3 a 4 átomos de carbono, (alcoxialquilo) de 1 a 4 átomos de carbono, (carboxialquilo) de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo heterocíclico
20 de 5 a 7 átomos de carbono, o fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^{7A} es aminoalquilo de 2 a 4 átomos de carbono, o mono- ó di-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono)aminoalquilo de 2 a 5 átomos de carbono, y

R^{8A} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o tiene los significados dados para R^{7A} ;

X^1 es un grupo divalente de la fórmula IA':



en donde:

n es 0 ó 1;

X^3 es CH ó N;

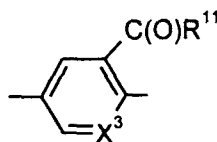
(a) X^4 es un enlace directo, R^{3A} y R^{4A} son juntos etileno, y m es 2; ó

(b) X^4 es un enlace directo, R^{3A} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alqueno de 3 a 6 átomos de carbono, alquino de 3 a 6 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, o heteroaralquilo de 6 a 9 átomos de carbono, R^{4A} es H, y m es 1 ó 2 ó 3; ó

(c) X^4 es $-\text{CH}(R^{12})-$, R^{3A} es H, y R^{4A} y R^{12} son juntos propileno, y m es 1, o etileno y m es 2;

X^2 es un grupo divalente de la fórmula IA'':

20



en donde:

X^3 es CH ó N; y

R^{11} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o $-NR^{1A}R^{2A}$, en donde:

R^{1A} y R^{2A} son independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de N con el que están unidos, representan un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; y

R^9 y R^{10} son independientemente un anillo de fenilo o piridina;

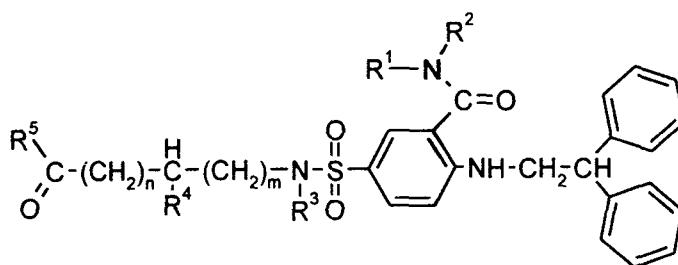
y sales del mismo.

Se entenderá que los compuestos anteriormente definidos pueden llevar sustituyentes dentro de su estructura, por ejemplo, pueden llevar sustituyentes de anillo de fenilo o de fracción de alquileo apropiados, por ejemplo fenilo y piridina en el significado de R^9 ó R^{10} pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más halógenos, y en el significado de R^{3a} , alquilo puede estar insustituído o sustituido por halógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o arilo; aralquilo puede estar insustituído o sustituido por halógeno, metoxilo, nitro, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que puede estar insustituido o sustituido por halógeno; heteroaralquilo puede estar insustituído o sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. La fracción de amino de las agrupaciones definidas de aminocarbonilo o amida, puede ser cualquier agrupación de amino

apropiada, por ejemplo cíclica o alifática, o puede llevar agrupaciones de sustituyentes adicionales.

Todavía de una manera más particular, la presente invención proporciona una amida de ácido 2-(2,2-difeniletilamino)-5-(4-aminocarbonil-piperidin-1-sulfonil)-benzoico, o amida de ácido 2-(2,2-difeniletilamino)-5-aminocarbonil-alkileno de 2 a 4 átomos de carbono-aminosulfonil)-benzoico, o sales de las mismas.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son aquellos de la fórmula I:



en donde:

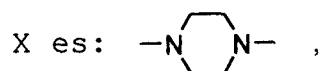
R^1 y R^2 son independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de N con el que están unidos, representan un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

(a) R^3 y R^4 son juntos etileno, y m es 2; ó

(b) R^3 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, o fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^4 es H, y m es 1 ó 2 ó 3;

n es 0 ó 1; y

R^5 es $-X-R^6$ ó $-N(R^7)R^8$, en donde:



R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo
 5 de 3 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 4 átomos de carbono,
 (alcoxialquilo) de 1 a 4 átomos de carbono, (carboxialquilo)
 de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo heterocíclico de 5 a 7
 átomos de carbono, o fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^7 es aminoalquilo de 2 a 4 átomos de carbono, o mono-
 10 no- ó di-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono)aminoalquilo de 2
 a 5 átomos de carbono, y

R^8 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o tiene
 los significados dados para R^7 ;

y sales de los mismos.

15

Los grupos y fracciones de alquilo en los compuestos
 de las fórmulas IA ó I pueden ser de cadena ramificada o recta.
 Los grupos alquilo son adecuadamente de cadena recta.

Los grupos heterocíclicos pueden estar saturados o
 20 insaturados, y pueden contener uno o más átomos heterocíclicos
 adicionales, por ejemplo oxígeno o azufre. Los ejemplos incluyen
 piperidin-1-ilo, morfolin-1-ilo, 3,6-dihidro-2.H.piridin-1-ilo,
 tiomorfolin-1-ilo, pirrolin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo,
 3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo, 2,5-dihidropirrol-1-

ilo, y 4-difluoropiperidin-1-ilo, pueden estar insustituídos o sustituidos por 1 ó 2 átomos de halógeno.

Los compuestos de la invención existen en forma libre o de sal, por ejemplo de sal de adición de ácido. Se debe entender que la invención incluye tanto a los compuestos de las fórmulas IA ó I en forma libre, así como en forma de sal, por ejemplo como sal de trifluoroacetato o clorhidrato. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas para uso farmacéutico de acuerdo con la invención incluyen, en particular, la sal de clorhidrato.

En la fórmula IA, se prefieren los siguientes significados de una manera independiente, colectiva, o en cualquier combinación o sub-combinación:

(a') R^{5A} es piperazinilo insustituído, o piperazinilo sustituido por metilo, etilo, bencilo, 2-piridinilo, metoxietilo, carboximetilo, ó $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$; o piperidina sustituida por metilo;

(a'') R^{5A} es $\text{N}(\text{R}^{7A})\text{R}^{8A}$, en donde R^{7A} es aminopropilo, aminobutilo, dimetilaminopropilo, dietilaminopropilo, dibutilaminoetilo, dimetilaminobutilo, ó dimetilaminopentilo; y R^{8A} es H, metilo, aminopropilo, aminobutilo, dimetilaminopropilo, ó dimetilaminobutilo;

(b') X^1 es $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{R}^{4A})-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R}^{3A})-$, en donde n es 0 ó 1, y R^{3A} y R^{4A} son juntos etileno;

(b'') X^1 es $-\text{CH}(\text{R}^{4A})-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^{12})-\text{NH}-$, en donde m es 1

ó 2, y R^{4A} y R^{12} son juntos propileno o etileno;

(b''') X^1 es $-(CH_2)_n-CH_2-(CH_2)_m-N(R^{3A})-$, en donde n es 0 ó 1, m es 1 ó 2 ó 3, y R^{3A} es H, metilo, isopropilo, isobutilo, fluoroetilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclobutilmetilo, $-CH(CH_3)C_6H_5$, ciclohexilo, propenilo, butenilo, pentenilo, propinilo, butinilo, pentinilo, bencilo, metilbencilo, fluorobencilo, trifluorometilbencilo, metoxibencilo, nitrobencilo, piridinilmetilo, metilisoxazolilmetilo, metiltiazolilmetilo, ó tiofenmetilo;

10 (c') X^2 es un grupo divalente de la fórmula IA'', en donde X^3 es CH, y R^{11} es metilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $N(CH_3)CH_2CH_3$, piperidinilo, morfolino, tiomorfolino, dihidropiridinilo, dihidropirrolilo, o difluoropiperidinilo;

(c'') X^2 es un grupo divalente de la fórmula IA'', en
15 donde X^3 es N, y R^{11} es morfolinilo;

(d) R^9 y R^{10} son fenilo que está insustituido o sustituido por halógeno;

(d'') R^9 es fenilo, y R^{10} es piridina.

20 En la fórmula I, se prefieren los siguientes significados de una manera independiente, colectiva, o en cualquier combinación o sub-combinación:

(a¹) R^1 y R^2 son independientemente metilo o etilo.

(a²) R^1 y R^2 , junto con el átomo de N con el que están
25 unidos, son piperidin-1-ilo, morfolin-1-ilo, 3,6-dihidro-

2.H.piridin-1-ilo, tiomorfolin-1-ilo, ó pirrolin-1-ilo.

(b¹) R³ y R⁴ son juntos etileno, y **m** es 2.

(b²) R³ es H, metilo, ciclohexilo, o bencilo; R⁴ es H, y **m** es 1 ó 2 ó 3, especialmente 1.

5 (c) **n** es 0 ó 1.

(d¹) R⁵ es -X-R⁶, en donde R⁶ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, o isopropilo), 3-propenilo, metoxietilo, carboximetilo, 2-piridilo, ó bencilo, y X es como se define anteriormente.

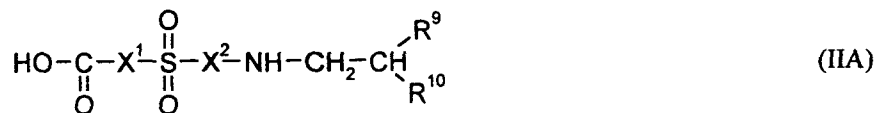
10 (d²) R⁵ es -N(R⁷)R⁸, en donde R⁷ es aminopropilo, aminobutilo, dipropilaminoetilo, dimetilaminopropilo, dimetilaminobutilo, dietilaminopropilo, ó dimetilaminopentilo; y R⁸ es H, metilo, aminopropilo, aminobutilo, dimetilaminopropilo, o dimetilaminobutilo.

15

En adición a lo anterior, la presente invención también proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula IA, cuyo proceso comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IIA:

20



en donde X¹, X², R⁹, y R¹⁰ tienen los significados da-

dos para la fórmula IA,

con una amina, por ejemplo de la fórmula IIIA:



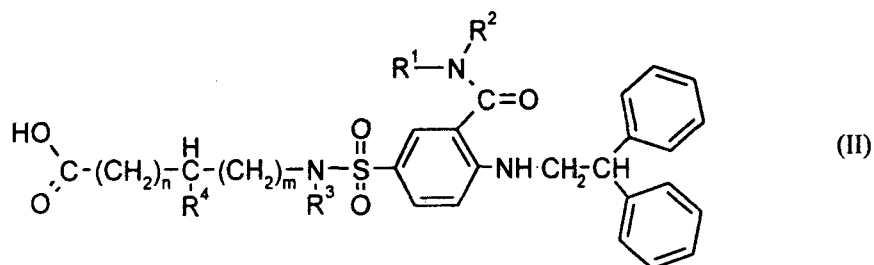
(IIIA)

5

en donde $\text{R}^{5\text{a}}$ tiene los significados dados para la fórmula IA,

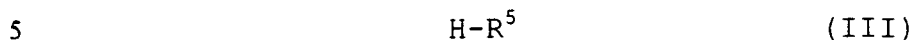
y recuperar el compuesto obtenido, por ejemplo de la fórmula IA, en forma libre o de sal, por ejemplo en forma de
10 sal de adición de ácido.

La presente invención también proporciona un proceso para la producción de una amida de ácido 2-(2,2-difeniletilamino)-5-(4-aminocarbonil-piperidin-1-sulfonil)-benzoico, o amida de ácido 2-(2,2-difeniletilamino)-5-
15 aminocarbonil-alquileo de 2 a 4 átomos de carbono-aminosulfonil)-benzoico, por ejemplo un compuesto de la fórmula I como se define anteriormente, o una sal del mismo, cuyo proceso comprende hacer reaccionar una amida de ácido 2-(2,2-difeniletilamino)-5-(4-carboxi-piperidin-1-sulfonil)-benzoico,
20 o una amida de ácido 2-(2,2-difeniletilamino)-5-(carboxi-alquileo de 2 a 4 átomos de carbono-aminosulfonil)-benzoico, por ejemplo un compuesto de la fórmula II:



en donde $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, m$, y n tienen los significados dados para la fórmula I,

con una amina, por ejemplo de la fórmula III:



en donde R^5 tiene los significados dados para la fórmula I,

y recuperar el compuesto obtenido, por ejemplo de la
10 fórmula I, en forma libre o de sal, por ejemplo en forma de sal de adición de ácido.

La reacción se puede realizar de acuerdo con los procedimientos convencionales, por ejemplo mediante un primer paso de formación de cloruro de ácido, utilizando, por ejemplo, cloruro de tionilo y dimetilformamida catalítica en un solvente
15 inerte, por ejemplo CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente, seguido por el paso de acoplamiento que involucra la adición del cloruro de ácido a una mezcla de la amina y, por ejemplo, TEA, a una temperatura, por ejemplo, de -10°C . El procesamiento acuoso seguido por precipitación a partir de, por ejemplo, acetato de etilo,
20 lo, da la base libre. Las formas de sal se hacen mediante pro-

cedimientos convencionales conocidos por el experto.

En los ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas: DMF: dimetilformamida; DMSO: sulfóxido de dimetilo; EDTA: ácido etilendiamina-tetra-acético; EtOAc: acetato de etilo; IPA: isopropanol; TA: temperatura ambiente; TBME: metiléter de butilo terciario; TBTU: tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; TEA: trietilamina; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano.

10 **Ejemplo 1: Preparación de {2-(2,2-difenil-etilamino)-5-[4-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-sulfonil]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (fórmula I: $R_1 + R_2 + N = \text{morfolin-4-ilo}$, $R_3 + R_4 = \text{etileno}$, $m = 2$, $n = 0$, $R_5 = 4\text{-isopropil-piperazin-1-ilo}$)**

15 (a) Un matraz de 5 litros se carga con {2-(2,2-difenil-etilamino)-5-[4-(4-carboxi)-piperidin-1-sulfonil]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (130.2 gramos), CH_2Cl_2 (1.3 litros), dimetilformamida (0.82 gramos, y cloruro de tionilo (18.1 mililitros), 29.51 gramos). La suspensión se agita a temperatura ambiente (los sólidos se disuelven después de aproximadamente 2 horas). Los volátiles se remueven mediante evaporación giratoria (30°C, aspiración), y el cloruro de ácido crudo se vuelve a disolver en CH_2Cl_2 (300 mililitros). La solución de cloruro de ácido se agrega a una mezcla de isopropilpiperazina
20 (47.60 gramos), TEA (98.09 gramos), y CH_2Cl_2 (1 litro) a -10°C
25

durante 1 hora. La reacción se procesa removiendo los volátiles por medio de evaporación giratoria. El residuo se suspende en EtOAc (2.0 litros), y se lava con agua (2 x 500 mililitros), salmuera (500 mililitros), y se seca (Na_2SO_4). El volumen se reduce mediante evaporación giratoria (35°C, aspiración) hasta aproximadamente 500 mililitros, y se agita a temperatura ambiente durante 17 horas. La suspensión se filtra y se seca (40°C, aspiración), para dar el compuesto del título como la base libre.

10

(b) Un matraz de 5 litros se carga con el compuesto anterior (121.3 gramos), CH_2Cl_2 (1.2 litros), y HCl al 37 por ciento (17.38 gramos). Después de agitar durante 30 minutos, se remueven los volátiles mediante evaporación giratoria, y el residuo se tritura con IPA (1 litro). La suspensión se filtra y se seca (40°C, aspiración), para dar la sal de HCl cruda del compuesto del título.

(c) Un matraz de 2 litros se carga con la sal de HCl cruda anterior (133.7 gramos), gel de sílice (13.0 gramos), y CH_2Cl_2 (1.3 litros). La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, y luego se filtra. Este proceso se repite dos veces más. El solvente se remueve mediante evaporación giratoria. El residuo se suspende en una mezcla de IPA (1.0 litros) y agua (100 mililitros), y se calienta a reflujo. La solución se deja enfriar a temperatura ambiente, y se agita du-

25

rante 17 horas. La suspensión resultante se filtra y se seca. El sólido se suspende en acetona (1.0 litros), y se pone a reflujo durante 4.5 horas. La suspensión se enfría a temperatura ambiente, y se agita durante 3 días. La suspensión se filtra y se seca (60°C, aspiración, 2 días), para dar el compuesto del título como sal de HCl.

En los siguientes ejemplos, se preparan compuestos de la fórmula IA, en donde R^{3A} y R^{4A} son juntos etileno, m es 2, X^3 es CH, y R^{5A} es $-X^A-R^{6A}$, en donde X^A es piperazin-1,4-ileno, de una manera análoga al Ejemplo 1:

Ej.	R^{11}	n	R^{6A}	R^9/R^{10}
2*	morfolin-4-ilo	0	-CH ₃	fenilo
3*	3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo	0	-CH ₃	fenilo
4	piperidin-1-ilo	0	-CH ₃	fenilo
5*	morfolin-4-ilo	0	-CH ₂ CH ₃	fenilo
6	tiomorfolin-4-ilo	0	-CH ₃	fenilo
7*	morfolin-4-ilo	0	bencilo	fenilo
8	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	0	-CH ₃	fenilo
9*	morfolin-4-ilo	0	-CH ₂ CHCH ₂	fenilo
10*	morfolin-4-ilo	0	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	fenilo
11*	3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo	0	-CH(CH ₃)CH ₃	fenilo
12*	morfolin-4-ilo	0	2-piridinilo	fenilo
13	2,5-dihidropirrol-1-ilo	0	-CH ₃	fenilo

14	3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo	1	-CH ₃	fenilo
15	morfolin-4-ilo	0	-CH ₂ C(O)OH	fenilo
1.1	morfolin-4-ilo	1	-CH ₃	fenilo
1.2	-CH ₃	0	-CH ₃	fenilo
1.3	morfolin-4-ilo	0	-CH ₃	4-Cl-fenilo
1.4	-C ₅ H ₉	0	-CH ₃	fenilo
1.5	-C ₆ H ₁₁	0	-CH ₃	fenilo
1.6	morfolin-4-ilo	0	-CH ₃	4-F-fenilo
1.7	4-difluoropiperidin-1-ilo	0	-CH ₃	fenilo
1.8	morfolin-4-ilo	0	-H	fenilo

* como trifluoroacetato.

En los siguientes ejemplos, se preparan compuestos de la fórmula I en donde R³ y R⁴ son juntos etileno, **m** es 2, y R⁵ es -N(R⁷)R⁸, de una manera análoga al Ejemplo 1:

Ej.	-NR ¹ R ²	n	R ⁷	R ⁸
16	3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo	0	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂
17	morfolin-4-ilo	0	-(CH ₂) ₄ NH ₂	-(CH ₂) ₃ NH ₂
18	morfolin-4-ilo	0	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃) ₂
19	morfolin-4-ilo	0	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	-CH ₃
20	morfolin-4-ilo	0	-(CH ₂) ₃ N(CH ₂ CH ₃) ₂	-H
21	morfolin-4-ilo	0	-(CH ₂) ₂ N[(CH ₂ CH(CH ₃) ₂) ₂]	-H
22	morfolin-4-ilo	0	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-H

En los siguientes ejemplos, se preparan compuestos de la fórmula IA en donde **n** es 0, **m** es 2, **X⁴** es un enlace directo, **R^{3A}** y **R^{4A}** son juntos etileno, y **R¹¹** es morfolin-4-ilo, de una manera análoga al Ejemplo 1:

5

Ej.	R ^{5A}	X ³	X ⁵	R ⁹	R ¹⁰
3.1	4-metilpiperazin-1-ilo	N	C	C	fenilo
3.2	4-metilpiperazin-1-ilo	C	N	N	fenilo
3.3	1-metil-piperidin-4-ilo	N	C	C	fenilo
3.4	4-metilpiperazin-1-ilo	C	C	C	piridina

En los siguientes ejemplos, se preparan compuestos de la fórmula IA, en donde **R^{3A}** es H, **R^{5A}** es 4-metilpiperazin-1-ilo, **R⁹** y **R¹⁰** son fenilo, **R¹¹** es morfolin-4-ilo, **n** es 0, **X³** y **X⁵** son CH, y **X⁴** es -CH(**R¹²**)-, de una manera análoga al Ejemplo 1:

10

Ejemplo	R ^{4A} + R ¹² juntos	m
4.1	propileno	1
4.2	etileno	2

En los siguientes ejemplos, se preparan compuestos de la fórmula IA, en donde **R^{1A}** y **R^{2A}**, junto con el átomo de N con el que están unidos son morfolin-4-ilo, **R^{4A}** es H, y **R^{5A}** es -X^A-**R^{6A}**, en donde **X^A** es piperazin-1,4-ileno, de una manera análoga

15

al Ejemplo 1:

Ej.	R ^{3A}	m	n	R ^{6A}
23	-CH ₃	1	1	-CH ₃
24*	-CH ₃	1	1	-CH(CH ₃)CH ₃
24*	bencilo	1	0	-CH ₃
26*	ciclohexilo	1	0	-CH ₃
27*	-CH ₃	1	0	-CH(CH ₃)CH ₃
28*	bencilo	1	1	-CH(CH ₃)CH ₃
29	-H	2	1	-CH(CH ₃)CH ₃
30	-CH ₃	3	1	-CH ₃
5.1	-CH ₂ C ₃ H ₅	2	0	-CH ₃
5.2	2-metilbencilo	2	0	-CH ₃
5.3	2-fluorobencilo	2	0	-CH ₃
5.4	3-metilbencilo	2	0	-CH ₃
5.5	3-fluorobencilo	2	0	-CH ₃
5.6	4-metilbencilo	2	0	-CH ₃
5.7	4-fluorobencilo	2	0	-CH ₃
5.8	-CH ₂ CH ₂ F	2	0	-CH ₃
5.9	-CH(CH ₃)C ₆ H ₅	2	0	-CH ₃
5.10	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2	0	-CH ₃
5.11	-CH ₂ C(CH ₃)CH ₃	2	0	-CH ₃
5.12	2-trifluorometilbencilo	2	0	-CH ₃
5.13	3-trifluorometilbencilo	2	0	-CH ₃

5.14	4-trifluorometilbencilo	2	0	-CH ₃
5.15	3-metoxibencilo	2	0	-CH ₃
5.16	4-metoxibencilo	2	0	-CH ₃
5.17	2-nitrobencilo	2	0	-CH ₃
5.18	3-nitrobencilo	2	0	-CH ₃
5.19	piridin-3-ilmetilo	2	0	-CH ₃
5.20	piridin-4-ilmetilo	2	0	-CH ₃
5.21	-CH ₂ CHCH ₂	2	0	-CH ₃
5.22	-CH ₂ CCH	2	0	-CH ₃
5.23	5-metilisoxazol-3-ilmetilo	2	0	-CH ₃
5.24	2-metiltiazol-4-ilmetilo	2	0	-CH ₃
5.25	-CH ₂ CHC(CH ₃) ₂	2	0	-CH ₃
5.26	-CH ₂ CHCHCH ₃	2	0	-CH ₃
5.27	-CH ₂ C ₆ H ₁₁	2	0	-CH ₃
5.28	-CH ₂ C ₄ H ₇	2	0	-CH ₃
5.29	-CH ₂ CCCH ₃	2	0	-CH ₃
5.30	tiofen-3-ilmetilo	2	0	-CH ₃
5.31	tiofen-2-ilmetilo	2	0	-CH ₃
5.32	-CH ₂ CCCH ₂ CH ₃	2	0	-CH ₃
5.33	-CH(CH ₃) ₂	2	0	-CH ₃

DATOS DE CARACTERIZACION

Se encuentra que los compuestos de las tablas ante-

riores exhiben los siguientes datos de retención en cromatografía de líquidos de alto rendimiento [minutos]:

No.	[min]	No.	[min]	No.	[min]	No.	[min]
1	5.91*	1.5	7.17****	26	24.95***	5.15	6.083*
2	5.68*	1.6	5.0*****	27	5.90*	5.16	6.100*
3	6.22*	1.7	5.7*****	28	6.23*	5.17	6.067*
4	5.43**	1.8	24.03***	29	5.35*	5.18	5.967*
5	23.55***	1.9	4.6****	30	5.75*	5.19	4.767*
6	5.24**	2.0	20.1***	5.1	5.833*	5.20	4.667*
7	25.93***	2.1	22.6***	5.2	6.367*	5.21	5.567*
8	5.09**	2.2	22.58***	5.3	6.100*	5.22	6.02*
9	23.98***	2.3	27.57***	5.4	6.250*	5.23	6.138*
10	23.89***	2.4	22.9***	5.5	6.167*	5.24	6.087*
11	6.37*	3.1	5.03*****	5.6	6.45*	5.25	6.558*
12	23.68***	3.2	5.8*	5.7	6.200*	5.26	6.382*
13	5.10**	3.3	5.83*	5.8	5.467	5.27	6.932*
14	6.17****	3.4	3.4*****	5.9	6.167*	5.28	6.547*
15	5.28****	4.1	5.467*	5.10	5.900*	5.29	6.26*
1.1	4.95*****	4.2	5.822*	5.11	6.338*	5.30	6.453*
No.	[min]	No.	[min]	No.	[min]	No.	[min]
1.2	6.00****	23	5.57*	5.12	6.998*	5.31	5.7*****
1.3	6.4****	24	5.9*	5.13	6.983*	5.32	5.7*****
1.4	6.82****	25	23.82***	5.14	7.03*	5.33	6.510*

Condiciones de la Cromatografía de Líquidos de Alto Rendimiento:

*: Columna Hypersil, 3 micras, C 18 BDS. Elución en gradiente del 10 al 100 por ciento de MeCN en agua (TFA al +0.1 por ciento) durante 10 minutos.

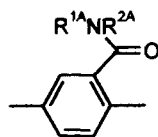
5 **: Columna Kingsorb 50x4.6 milímetros, C18, tamaño de partículas de 3 micras; velocidad de flujo de 3 mililitros/minuto; agua al 90 por ciento (NH₄OAc +10mM, HCOOH al 0.3 por ciento), MeCN al 10 por ciento, hasta MeCN al 100 por ciento durante 10 minutos.

***: Columna Nucleosil, 5 micras, C18, 25 centímetros x 4.6 milímetros. Elución en gradiente del 10 al 100 por ciento de MeCN en agua (TFA al +0.1 por ciento) durante 40 minutos.

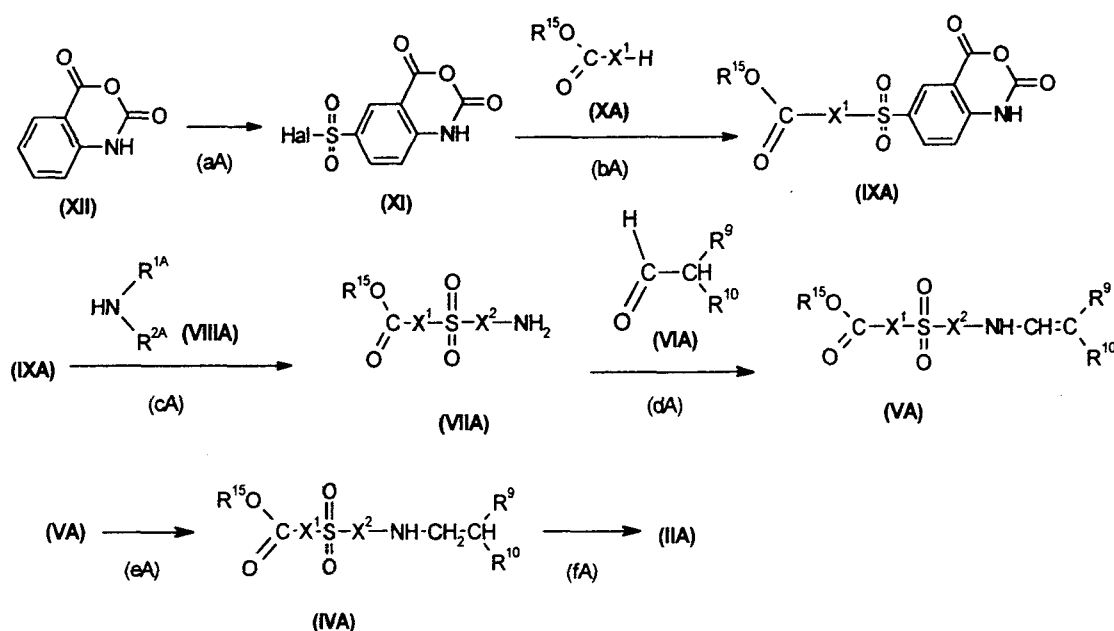
****: Columna Waters Symmetry, 3 micras, C18; 5 x 0.46 centímetros. Elución en gradiente, del 10 al 100 por ciento de MeCN en agua (TFA al +0.1 por ciento) durante 10 minutos.

*****: Columna Kingsorb, 3 micras, C18, 30 x 4.6 milímetros, elución en gradiente de MeCN al 10 por ciento en agua (TFA al +0.1 por ciento) hasta MeCN al 100 por ciento durante 20 10 minutos.

Los compuestos de la fórmula IA, en donde X¹, R⁹, y R¹⁰ tienen los significados anteriores, y X² es un grupo divalente de la fórmula:



en donde R^{1A} y R^{2A} son independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de N con el que están unidos representan un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, se pueden preparar aplicando técnicas conocidas, por ejemplo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



10 en donde Hal es halógeno, por ejemplo cloro, R^{15} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etilo, y X^1 , X^2 , R^{1A} , R^{2A} , R^9 , y R^{10} son como se definen para la fórmula IA.

Cada uno de los pasos de reacción anteriores se puede realizar de acuerdo con los procedimientos convencionales como se conocen en este campo, por ejemplo como se ilustra en los

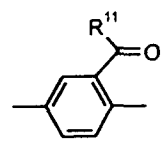
15

siguientes ejemplos, o de una manera análoga a los mismos. Por ejemplo, en el paso (aA), el compuesto de la fórmula XIIA convenientemente se puede hacer reaccionar con, por ejemplo, ácido clorosulfónico, o con ácido clorosulfónico seguido por cloruro de tionilo. En el paso (bA), el compuesto de la fórmula XIA se puede hacer reaccionar con el compuesto de la fórmula XA, y, por ejemplo, trietilamina, en la presencia de un solvente como acetonitrilo y acetona a 0°C. En el paso (cA), el compuesto de la fórmula IXA se puede hacer reaccionar con el compuesto de la fórmula VIIIA a temperatura ambiente, en la presencia de un solvente como acetonitrilo, acetona, o acetato de etilo, prefiriéndose acetato de etilo. De preferencia se puede utilizar un exceso del compuesto de la fórmula VIIIA, por ejemplo un exceso del 10 por ciento. En el paso (dA), el compuesto de la fórmula VIIA se puede hacer reaccionar con un exceso del compuesto de la fórmula VIA, por ejemplo un exceso del 10 por ciento, en la presencia de, por ejemplo, ácido trifluoroacético y desecante, por ejemplo ortoacetato de trimetilo. La reducción del paso (eA), por ejemplo, se puede realizar mediante hidrogenación sobre paladio sobre carbón al 10 por ciento en la presencia de un solvente, por ejemplo tetrahidrofurano. La hidrólisis del éster de la fórmula IVA [paso (fA)] se puede realizar en la presencia de una base como NaOH, en un solvente como etanol, metanol, acetona, o tetrahidrofurano, de preferencia tetrahidrofurano. En algunos de los pasos anteriores, los reactivos se pueden ca-

lentar antes de la reacción.

Los compuestos de la fórmula IIA, en donde X^1 , R^9 , y R^{10} tienen los significados anteriores, y X^2 es un grupo divalente de la fórmula:

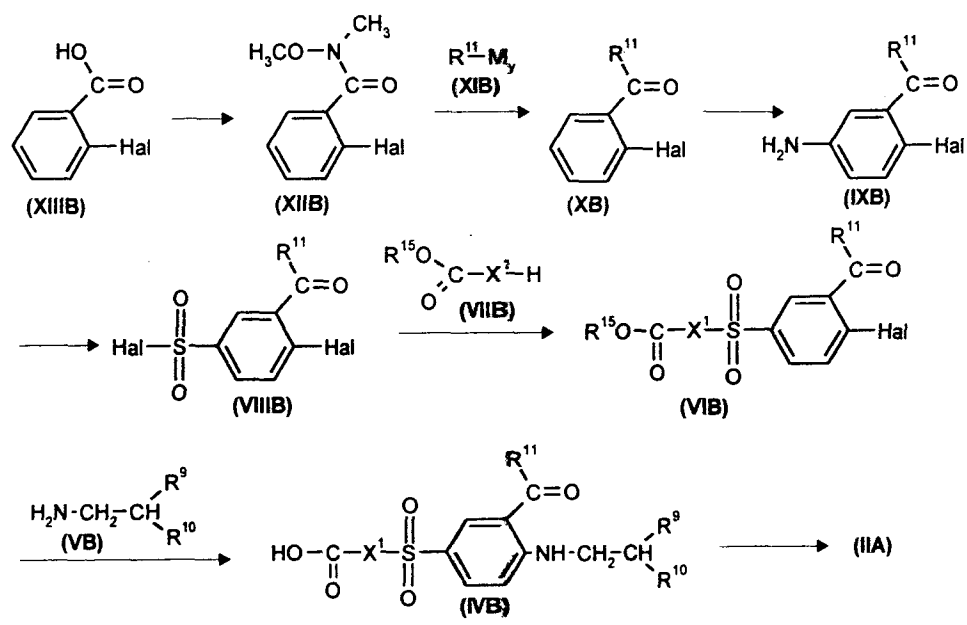
5



en donde R^{11} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

se pueden preparar aplicando técnicas conocidas, por ejemplo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

10



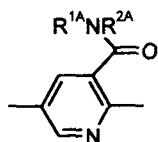
15

en donde Hal es halógeno, por ejemplo cloro, R^{15} es

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etilo, y es 1, y M es un metal monovalente, ó y es $1/2$, y M es un metal divalente, y X^1 , R^9 , R^{10} , y R^{11} son como se definen para la fórmula IA.

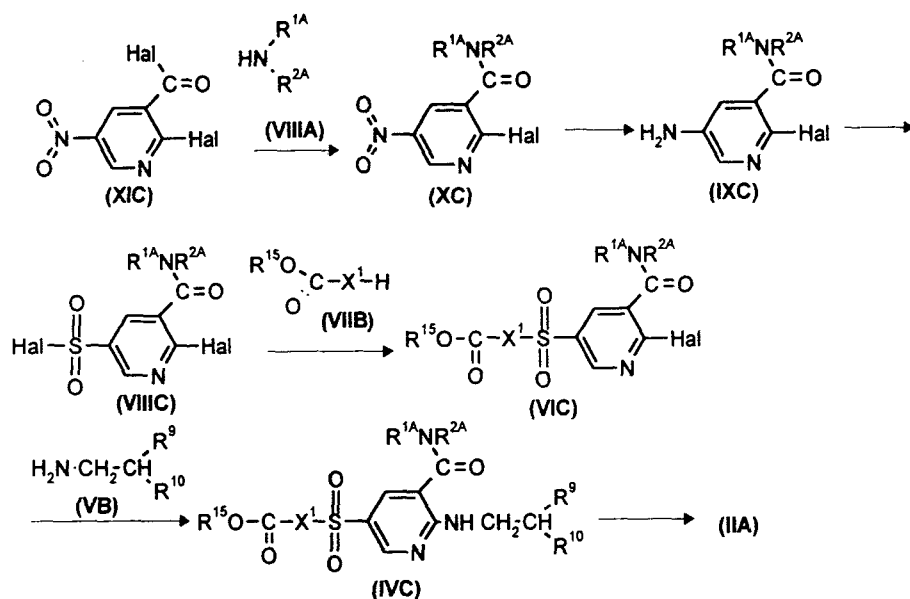
5 Los ejemplos de un metal incluyen un metal alcalino, por ejemplo litio (Li), sodio (Na), y potasio (K), un metal alcalinotérreo, por ejemplo magnesio (Mg), o manganeso (Mn), hierro (Fe), zinc (Zn), o plata (Ag).

Los compuestos de la fórmula II en donde X^1 , R^9 , y R^{10}
10 tienen los significados anteriores, y X^2 es un grupo divalente de la fórmula:



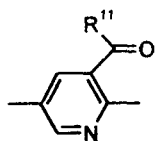
15 en donde R^{1A} y R^{2A} son independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de N con el que están unidos, representan un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros,

20 se pueden preparar aplicando técnicas conocidas, por ejemplo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



en donde Hal es halógeno, por ejemplo cloro, R^{15} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etilo, y X^1 , R^{1A} , R^{2A} , R^9 , y R^{10} son como se definen para la fórmula IA.

Los compuestos de la fórmula VIIA, en donde X^1 , R^9 , y R^{10} tienen los significados anteriores, y X^2 es un grupo divalente de la fórmula:

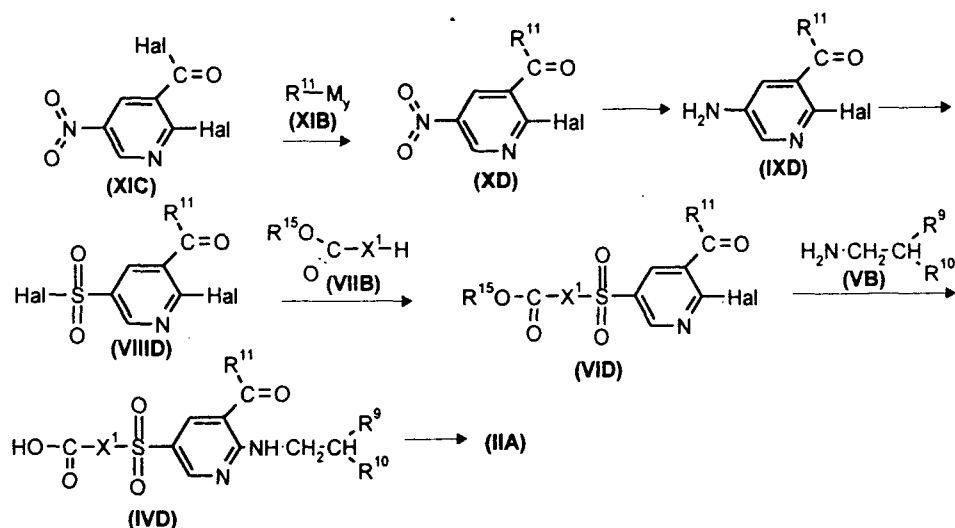


10

en donde R^{11} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

se pueden preparar aplicando técnicas conocidas, por ejemplo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

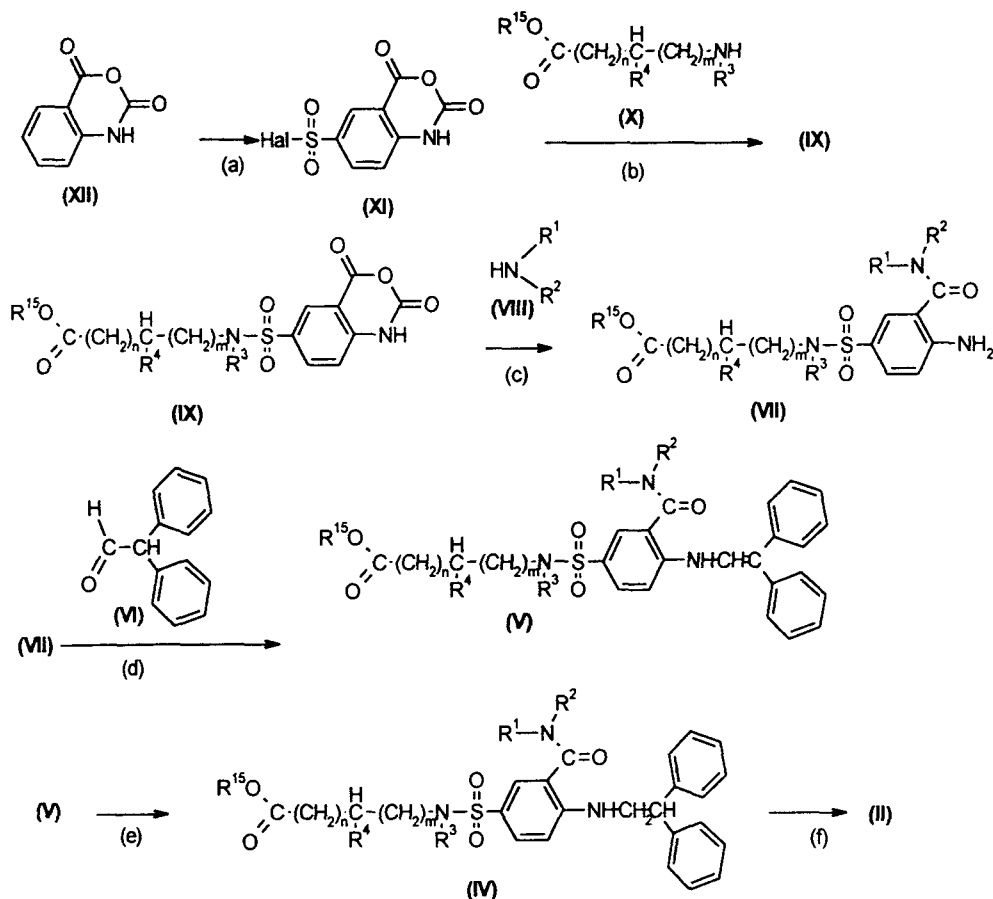
15



5

en donde Hal es halógeno, por ejemplo Cl, R^{15} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etilo, **y** es 1, y M es un metal monovalente, ó **y** es 1/2 y M es un metal divalente, y X^1 , R^9 , R^{10} , y R^{11} son como se definen para la fórmula IA.

Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar aplicando técnicas conocidas, por ejemplo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



en donde Hal es halógeno, por ejemplo, cloro, R^{15} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etilo, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m y n son como se definen para la fórmula I.

Cada uno de los pasos de reacción anteriores se puede realizar de acuerdo con los procedimientos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo como se ilustra en los siguientes ejemplos, o de una manera análoga a los mismos. Por ejemplo, en el paso (a), el compuesto de la fórmula XII convenientemente se puede hacer reaccionar con, por ejemplo, ácido clorosulfónico, o con ácido clorosulfónico seguido por cloruro

de tionilo. En el paso (b), el compuesto de la fórmula XI se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula X y, por ejemplo, trietilamina, en la presencia de un solvente como acetonitrilo y acetona, a 0°C. En el paso (c), la sulfonamida de la fórmula IX se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula VIII a temperatura ambiente, en la presencia de un solvente como acetonitrilo, acetona, o acetato de etilo, prefiriéndose el acetato de etilo. De preferencia, se puede utilizar un exceso del compuesto de la fórmula VIII, por ejemplo un exceso del 10 por ciento. En el paso (d), el compuesto de la fórmula VII se puede hacer reaccionar con un exceso del compuesto de la fórmula VI, por ejemplo un exceso del 10 por ciento, en la presencia de, por ejemplo, ácido trifluoroacético y un desecante, por ejemplo ortoacetato de trimetilo. La reducción del paso (e), por ejemplo, se puede realizar por medio de hidrogenación sobre paladio sobre carbón al 10 por ciento en la presencia de un solvente, por ejemplo tetrahidrofurano. La hidrólisis del éster de la fórmula IV [paso (f)] se puede realizar en la presencia de una base como NaOH, en un solvente como etanol, metanol, acetona, o tetrahidrofurano, de preferencia tetrahidrofurano. En algunos de los pasos anteriores, los reactivos se pueden calentar antes de reaccionar.

Los compuestos de partida de las fórmulas IIIA, VB, VIA, VIB, VIC, VID, VIIB, VIIIA, XA, XIB, XIC, y XIIIB, son conocidos o se pueden preparar a partir de los compuestos conoci-

dos correspondientes. Los compuestos de partida III, VI, VIII, X y XII son conocidos, o se pueden preparar a partir de los compuestos conocidos correspondientes.

5 **Ejemplo S1: Preparación de {2-(2,2-difenil-etilamino)-5-[4-(4-carboxi)-piperidin-1-sulfonil]-fenil}-morfolin-4-il-metanona**
(fórmula II: $R^1 + R^2 + N = \text{morfolin-4-ilo}$, $R^3 + R^4 = \text{etileno}$, $m = 2$, $n = 0$)

(a) Un matraz de 2 litros se carga con anhídrido isatoico (180.3 gramos) y ácido clorosulfónico (367 mililitros, 343.9 gramos). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 21 horas. Se agrega cloruro de tionilo (80.6 mililitros, 131.5 gramos) durante 2 horas, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se procesa vertien-
10 do lentamente la mezcla de reacción sobre hielo (4.5 kilogramos) con agitación. La suspensión resultante se filtra, y la torta del filtro se lava con agua (2 x 500 mililitros). El sólido se seca (40°C, aspiración, 48 horas), para dar el compuesto **2**.
15

20

(b) Un matraz de 5 litros se carga con el **2** (270.2 gramos) y acetona (2.0 litros). La suspensión se enfría en un baño de hielo/metanol, y se agrega una solución de isonipectoato de etilo (165.7 gramos) y TEA (156.8 gramos) en acetona (700
25 mililitros) durante 1.43 horas. Después de que se termina la

adición, se remueve el baño de enfriamiento, y la mezcla se agita durante 2 horas. La reacción se procesa removiendo los volátiles mediante evaporación giratoria (35°C, aspiración). El sólido se tritura con HCl 0.5N (1,763 mililitros). La suspensión se filtra, y la torta del filtro se lava con agua (1.0 litros). El sólido se seca (40°C, aspiración, 3 días) para dar el compuesto **4**.

(c) Un matraz de 12 litros se carga con el **4** (342.4 gramos) y EtOAc (3.4 litros). Se agrega una solución de morfina (85.80 gramos) en EtOAc (340 mililitros) a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se agita durante 30 minutos. La reacción se procesa mediante la adición de carbón (35.2 gramos), y filtración a través de Celite. Los sólidos se lavan con EtOAc, y el filtrado se reduce a aproximadamente 2 litros mediante evaporación giratoria. Se agrega heptano (1.7 litros) a temperatura ambiente durante 2 horas, y la suspensión resultante se agita durante la noche. La suspensión se filtra, se lava con el licor madre, y se seca durante la noche (40°C, aspiración) para dar el **6**.

(d) Un matraz de 12 litros se carga con el compuesto **6** (324.7 gramos) y EtOAc (4.4 litros). La mezcla se calienta hasta que se disuelven todos los sólidos (aproximadamente 35°C). Se agregan 2,2-difenil-etanal (164.7 gramos), ortoaceta-

to de trimetilo (100.8 gramos), y TFA (4.35 gramos), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se procesa removiendo EtOAc mediante evaporador giratorio. El residuo se tritura con TBME (3.2 litros). La suspensión resultante se filtra, la torta del filtro se lava con TBME (320 mililitros), y se seca (40°C), aspiración, purga con N₂), para dar el compuesto **8**.

(e) Un frasco Parr de 2.5 litros se carga con el compuesto **8** (118.8 gramos) y tetrahidrofurano (1.2 litros). La mezcla se calienta con agitación hasta que se disuelven todos los sólidos (aproximadamente 55°C). Se agrega paladio sobre carbón (al 10 por ciento, anhidro, 10.47 gramos), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno (3.5 kg/cm²) a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se procesa filtrando la mezcla a través de Celite. El tetrahidrofurano se remueve mediante evaporador giratorio. El residuo se tritura con TBME (1.1 litros). La suspensión resultante se filtra, la torta del filtro se lava con TBME (110 mililitros), y se seca (40°C, aspiración, purga con N₂), para dar el compuesto **9**.

(f) Un matraz de 12 litros se carga con el **9** (326.8 gramos), tetrahidrofurano (3.3 litros), y NaOH 1.0 N (540 mililitros). La solución bifásica se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se procesa removiendo el tetrahi-

drofurano por medio de un evaporador giratorio. Se agrega agua (1.0 litros) a la porción acuosa restante, y se agrega HCl 1.0N (600 mililitros) con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión resultante se filtra, la torta del filtro se lava con agua (1 litro), y se seca (40°C, aspiración, purga con N₂), para dar el compuesto del título.

Los compuestos de las fórmulas II, IV, V, VII, y IX son nuevos, y también son una modalidad de la presente invención.

Los siguientes ejemplos para los compuestos de la fórmula IIA, en donde R^{3A} y R^{4A} son juntos etileno, y m es 2, se preparan de una manera análoga al Ejemplo S1:

Ejemplo	-NR ^{1A} R ^{2A}	n
II.3	3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo	0
II.4	piperidin-1-ilo	0
II.6	tiomorfolin-4-ilo	0
II.8	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	0
II.13	2,5-dihidropirrol-1-ilo	0
II.14	3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo	1
II.1.7	4-difluoropiperidin-1-ilo	0

Los siguientes ejemplos para los compuestos de la fórmula II, en donde R¹ y R², junto con el átomo de N con el

que están unidos son morfolinilo, y R^4 es H, se preparan de una manera análoga al Ejemplo S1:

Ej.	R^3	m	n	Ej.	R^3	m	n
II.23	-CH ₃	1	1	II.28	bencilo	1	1
II.25	bencilo	1	0	II.29	-H	2	1
II.26	ciclohexilo	1	0	II.30	-CH ₃	3	1
II.27	-CH ₃	1	0				

5 Los compuestos de la invención, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables (posteriormente en la presente: Compuestos Farmacéuticos) tienen actividad farmacológica, y son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los Compuestos Farmacéuticos exhiben actividad antagónica de bradiquinina. En particular, los compuestos farmacéuticos, por ejemplo los compuestos de los Ejemplos 1 y 2, son activos en el receptor de bradiquinina B₁ humano.

La interacción con el receptor de bradiquinina de los Compuestos Farmacéuticos se demuestra por su capacidad para desplazar la bradiquinina en los sitios del receptor de bradiquinina humano, por ejemplo, como se demuestra de acuerdo con el siguiente método de prueba.

Prueba I: Ensayo de Enlace de Receptor de Bradiquinina

Clonación del ADNc del receptor B1 de bradiquinina humano: El receptor B1 de bradiquinina humano se clona a partir de células de fibroblasto celular de pulmón fetal humano WI38, 5 mediante clonación de expresión en oocitos de *Xenopus laevis*, que no expresen los receptores B1 de bradiquinina normalmente. Se prepara una biblioteca de ADNc en la expresión del bacteriófago lambda ZAP, y se cultiva en grupos de aproximadamente 10,000 clones por grupo. Se prepara ADN de bacteriófago a par- 10 tir de estos grupos, y se sintetiza ARN de copia con polimerasa de ARN T3, y después de la extracción con fenol y de la precipitación, se inyecta el ARN en los oocitos de *Xenopus*, y se le permite expresarse durante 3 días. Luego se ensayan los oocitos electrofisiológicamente utilizando un foco de voltaje de 2 15 electrodos, para una respuesta en un canal de cloruro endógeno que se puede activar mediante las proteínas de enlace de GTP heterotriméricas endógenas del tipo Gq/G11, que pueden acoplarse con los receptores de bradiquinina. Se aísla un clon positivo a partir de un grupo positivo por varias etapas de división 20 del grupo hasta grupos más pequeños, y ensayando hasta que se aísla un solo clon. Este ADNc se secuencia y se subclona en ADNpc3 (Clontech), y se utiliza para generar una línea celular que expresa el receptor B1 de bradiquinina humano.

Haciendo las células HEK: El ADNc del receptor B1 de 25 bradiquinina humano se subclona en los sitios Kpn1 y Not1 del

ADNpc3 (HB1-ADNpc3), se cultiva, y se transfecta a la línea celular de fibroblasto de riñón embriónico humano, HEK 293, utilizando el método de fosfato de calcio. Las células se cultivan en un Medio Esencial Mínimo con Sales de Earle (GIBCO), complementado con L-glutamina 2 mM, 100 unidades/mililitro de penicilina, 100 microgramos/mililitro de estreptomicina, aminoácidos no esenciales al 1 por ciento, y suero fetal de becerro de miclón al 10 por ciento (GIBCO), en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5 por ciento a 37°C.

10 Las células 293 Hek se dividen a 1:2 el día anterior a la transfección. Un matraz de 175 centímetros cuadrados con aproximadamente el 50 por ciento de células confluentes, se transfecta con aproximadamente 30 microgramos/mililitro del ADN HB1-ADNpc3, utilizando el método de transfección de precipitado
15 en fosfato de calcio. El matraz de células transfectadas se divide a 1:3 en el día 2 después de la transfección, para impedir el sobre-crecimiento. Al día siguiente, las células se dividen a 1:5, y empieza la selección en 700 microgramos/mililitro de G418. El medio selectivo se cambia cada 3 a 4 días. Cuando se
20 ven colonias resistentes a G418 distintas de células transfectadas, aproximadamente 4 semanas después de la transfección, las células se clonan limitando la dilución, y se ensayan para determinar el enlace de [³H]-desArg¹⁰-calidina. Se selecciona el clon con el enlace más alto para su uso posterior. Se tiene
25 cuidado de no permitir que las células sobre-crezcan, y de man-

tener el G418 en el medio de cultivo.

Estas células HEK 293 que expresan el receptor B1 de bradiquinina humano, se utilizan para preparar membranas. Las células se homogeneizan en Tris-HCl 50 mM, EDTA 1 mM, pH de 7.4, a 10,000 rpm durante 30 segundos en un homogeneizador Polyttron. Todas las operaciones subsecuentes se realizan a 4°C. La suspensión resultante se centrifuga durante 30 minutos a 28,000 x g. El gránulo se lava dos veces más mediante resuspensión en Tris-HCl (50 mM, pH 7.4) y recentrifugación. El gránulo final se vuelve a suspender en Tris-HCl (50 mM, pH 7.4), conteniendo glicerol al 5 por ciento, y se congela rápidamente sobre hielo seco en alícuotas de 500 microlitros, y se almacena a -80°C.

Para utilizarse en el ensayo de enlace, las membranas se descongelan, se homogeneizan, y se diluyen con regulador de enlace fisiológico (HEPES 10 mM, HBSS {NaCl 137 mM, KCl 5.4 mM, CaCl₂ 1.3 mM, KH₂PO₄ 0.4 mM, NaHPO₄ 0.3 mM, MgCl₂ 0.5 mM, MgSO₄ 0.4 mM, glucosa 5.6 mM, pH de 7.4} conteniendo fenantrolina 1-10, 1 mM, y 0.14 gramos/litro de bacitracina. Los ensayos de enlace se realizan en tubos de ensayo de polipropileno de 1.2 mililitros (incorporados en un bloque de pozo profundo de 96, o tubos Micronics individuales) conteniendo un volumen final de 0.5 mililitros. La composición del ensayo es de 425 microlitros de suspensión de membrana (aproximadamente 20 microgramos de proteína por tubo) en regulador de enlace fisiológico, 50 mi-

crolitros de [^3H]-desArg ^{10} -calidina (actividad específica de 95 Ci/mMol; 6.0 ± 0.5 nM), 25 microlitros de sulfóxido de dimetilo, o bien de desArg ^{10} -calidina no marcada (20 μM), o diferentes concentraciones de los Compuestos Farmacéuticos hechos en sulfóxido de dimetilo. El enlace específico con el receptor B1 de bradiquinina se define como la diferencia entre aquél encontrado en los tubos enlazados totales, y aquél encontrado en los tubos de enlace no específico. La reacción se inicia con la adición de membranas, y se incuban a 4°C durante 60 minutos. La reacción se termina mediante filtración rápida de la mezcla del ensayo a través de placas de filtro Canberra Packard Unifilter-96 GF/B (que se han remojado previamente en polietilenimina al 0.6 por ciento durante 2 a 3 horas a temperatura ambiente). Los filtros se lavan cuatro veces con alícuotas de 1 mililitro de regulador de lavado helado. Se agrega cintilante líquido Microscintillant-40 a los filtros, y se determina la radioactividad enlazada en un contador de cintilación Canberra Packard Topcount. Los parámetros de enlace se derivan a partir de un ajuste de curva iterativa no lineal de 3 ó 4 conjuntos de datos de una manera simultánea, utilizando un modelo logístico en Microcal^{MR} Origin.

Los valores K_i son de 0.063 μM para el antagonista de péptido desArg ^{10} HOE[(D-Arg-[Hyp ^{3} , Thi ^{5} , D-Tic ^{7} , Oic ^{8}]desArg ^{9} -bradiquinina) = (D-Arginina-[hidroxiprolina ^{3} , tieniamina ^{5} , ácido D-tetrahidroxiquinolin-3-carboxílico ^{7} , ácido octahidroindol-

2-carboxílico⁸]desArginina⁹-bradiquinina)], y en la escala de 0.5 nM a 2 μ M para los Compuestos Farmacéuticos.

La actividad, específicamente como agentes analgésicos, se puede demostrar de acuerdo con los métodos de prueba convencionales, por ejemplo, como se describe en la siguiente prueba.

Prueba II: Antinocicepción térmica en monos (retiro de cola en agua caliente)

10 Se inyecta subcutáneamente carragenano en una dosificación de 2 miligramos en 100 microlitros de suero en la terminal 1, a 4 centímetros de la cola de monos Rhesus adultos (*Macaca mulatta*), seguido por la administración del Compuesto Farmacéutico en 100 microlitros de vehículo (metilcelulosa al 0.5
15 por ciento en agua destilada), o vehículo al animal.

Los animales se sientan en sillas de restricción, y la parte inferior de la cola rasurada (aproximadamente 15 centímetros) se sumerge en agua caliente mantenida a temperaturas de 42°C, 46°C, y 50°C. Las latencias de retiro de cola se re-
20 gistran manualmente mediante un cronómetro computarizado. Se registra una latencia de corte máxima (20 segundos) si los sujetos no remueven sus colas en ese momento. Se utiliza un procedimiento de una sola dosificación en todas las sesiones de prueba. Cada sesión experimental empieza con determinaciones de
25 control en cada temperatura. Las latencias de retiro de cola

subsecuentes se determinan basándose en cada condición experimental. Los sujetos se prueban una a dos veces a tres temperaturas en un orden variable, con un intervalo de aproximadamente 1 a 2 minutos entre pruebas. Las sesiones experimentales se
5 conducen una vez a la semana.

En esta prueba, los Compuestos Farmacéuticos son eficientes para prevenir o revertir la hiperalgesia inducida por carragenano en una dosificación en la escala de 0.01 μ Mol/kilogramo a 1 mMol/kilogramo.

10 De acuerdo con lo anterior, los Compuestos Farmacéuticos son útiles como antagonistas del receptor B1 de bradiquinina, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades y condiciones en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor B1. Estas condiciones incluyen en particular dolor,
15 por ejemplo dolor de hueso y articulación (osteoartritis), dolor de cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), y dolor perioperativo (cirugía general, cirugía ginecológica).

Los Compuestos Farmacéuticos son particularmente útiles
20 les en el tratamiento o en la prevención de dolor crónico, especialmente inflamatorio, por ejemplo dolor inflamatorio crónico, enfermedades inflamatorias, por ejemplo enfermedad inflamatoria de las vías aéreas, por ejemplo COPD, o en asma, rinitis, enfermedad inflamatoria del intestino, cistitis, por ejemplo
25 cistitis intersticial, pancreatitis, uveitis, desórdenes infla-

matorios de la piel, y artritis reumatoide.

Por consiguiente, los Compuestos Farmacéuticos son útiles como antagonistas del receptor BK₁ de bradiquinina, por ejemplo para el tratamiento de dolor de diferente génesis o etiología, y como agentes anti-inflamatorios y anti-edémicos, para el tratamiento de reacciones, enfermedades, o condiciones inflamatorias, así como para el tratamiento de respuestas alérgicas mediadas por bradiquinina. Considerando su perfil analgésico/anti-inflamatorio, son útiles para el tratamiento de dolor inflamatorio, para el tratamiento de hiperalgesia, y en particular, para el tratamiento de dolor crónico severo. Por ejemplo, son útiles para el tratamiento de dolor, inflamación, y/o edema a consecuencia de trauma, por ejemplo asociado con quemaduras, dislocaciones, fracturas, o similares, subsecuente a intervención quirúrgica, por ejemplo como analgésicos post-operativos, así como para el tratamiento de dolor inflamatorio de diversa génesis, por ejemplo para el tratamiento de osteoartritis y artritis reumatoide, y enfermedad reumática, tenosinovitis, y gota. Además, son adecuados como analgésicos para el tratamiento de dolor asociado con, por ejemplo, angina, menstruación, o cáncer. Como agentes anti-inflamatorios/anti-edema, son además útiles, por ejemplo, para el tratamiento de desórdenes inflamatorios de la piel, por ejemplo psoriasis y eczema.

Como antagonistas del receptor BK₁ de bradiquinina,

los Compuestos Farmacéuticos también son útiles como relajantes del músculo liso, por ejemplo para el tratamiento de espasmo del tracto gastrointestinal o del útero, por ejemplo en la terapia de enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, o pancreatitis.

Los Compuestos Farmacéuticos son en particular útiles como agentes para la terapia de la hiperreactividad de las vías aéreas, y para el tratamiento de eventos inflamatorios asociados con enfermedad de las vías aéreas, en particular asma. En adición, los Compuestos Farmacéuticos, por ejemplo, se pueden utilizar para el control, la restricción, o la reversión de hiperreactividad de las vías aéreas en asma.

Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto intrínseca como especialmente asma extrínseca. Por consiguiente, los compuestos farmacéuticos son útiles para el tratamiento de asma alérgica, ya sea atópica (es decir, mediada por IgE) o no atópica, así como, por ejemplo, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional, asma inducida en seguida de infección bacteriana, otras asmas no alérgicas, y "síndrome de bebé jadeante".

La eficacia en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo del ataque asmático agudo o broncoconstrictor, y por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática.

ca, por ejemplo una terapia anti-inflamatoria (por ejemplo, corticosteroide) o broncodilatadora (por ejemplo, β_2 -adrenérgica).

Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las
5 vías aéreas a las que es aplicable la presente invención incluyen además neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis,
10 calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, y en particular bisinosis.

Otras enfermedades o condiciones inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas para las que se pueden utilizar los Compuestos Farmacéuticos incluyen síndrome de insuficiencia
15 respiratoria de adultos (ARDS), enfermedad pulmonar o de las vías aéreas crónica (COPD ó COAD), y bronquitis. Los Compuestos Farmacéuticos también se pueden utilizar para el tratamiento de rinitis alérgica y vasomotora.

En adición, los Compuestos Farmacéuticos anteriores
20 también se indican para utilizarse en la terapia de choque séptico, por ejemplo como agentes anti-hipovolémicos y/o anti-hipotensivos, en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino, edema cerebral, dolor de cabeza, migraña, y enfermedad inflamatoria de la piel, tal como eczema y psoriasis, y de
25 sórdenes inflamatorios del intestino, por ejemplo síndrome de

intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, cistitis, por ejemplo cistitis intersticial, nefritis, uveitis.

Para las indicaciones anteriores, la dosificación apropiada de los Compuestos Farmacéuticos, por supuesto, variará dependiendo, por ejemplo, del huésped, del modo de administración, y de la naturaleza y severidad de la condición que se esté tratando, así como de la potencia relativa del Compuesto Farmacéutico particular empleado. Por ejemplo, la cantidad de agente activo requerida puede determinarse con base en las técnicas *in vitro* e *in vivo* conocidas, determinando cuánto tiempo permanece una concentración de agente activo particular en el plasma sanguíneo en un nivel aceptable para un efecto terapéutico. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20.0 miligramos/kilogramo oralmente. En seres humanos, una dosificación diaria indicada está en la escala de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1,400 miligramos/día oralmente, por ejemplo, de aproximadamente 50 a 200 miligramos (un hombre de 70 kilogramos), convenientemente administrados una vez o en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma de liberación sostenida. Las formas de dosificación oral de acuerdo con lo anterior, comprenden adecuadamente de aproximadamente 1.75 ó 2.0 a aproximadamente 700 ó 1,400 miligramos del Compuesto Farmacéutico mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado para

el mismo.

De una manera alternativa, los Compuestos Farmacéuticos se pueden administrar, por ejemplo, tópicamente en la forma de una crema, gel, o similar, por ejemplo, para el tratamiento
5 de condiciones de la piel como se describen anteriormente en la presente, o mediante inhalación, por ejemplo en forma de polvo seco, por ejemplo para el tratamiento de asma.

Los ejemplos para las composiciones que comprenden el Compuesto Farmacéutico incluyen, por ejemplo, una dispersión
10 sólida, una solución acuosa, por ejemplo que contenga un agente solubilizante, por ejemplo ciclodextrina, una microemulsión y una suspensión de, por ejemplo, una sal de clorhidrato micronizada de un compuesto de la fórmula IA en, por ejemplo, metilcelulosa acuosa, en la escala del 0.1 al 1 por ciento, por ejemplo
15 plo del 0.5 por ciento. La composición se puede regular hasta por ejemplo un pH en la escala de 3.5 a 9.5, por ejemplo hasta un pH de 4.5, mediante un regulador adecuado, por ejemplo ácido málico.

Los Compuestos Farmacéuticos también son útiles como
20 productos químicos de investigación.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona:

(1) Un compuesto farmacéutico para utilizarse como un antagonista del receptor BK1 de bradiquinina, por ejemplo
25 para utilizarse en cualquiera de las indicaciones particulares

estipuladas anteriormente en la presente;

(2) una composición farmacéutico que comprende un compuesto farmacéutico como en (1) como ingrediente activo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable
5 para el mismo;

(2') una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor B1 de bradiquinina, la cual comprende un compuesto de la fórmula IA y un
10 vehículo;

(3) Un método para el tratamiento de cualquier indicación particular estipulada anteriormente en la presente en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto farmacéutico como en (1);

(3') un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor B1 de bradiquinina, el cual comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula IA;
15

(4) el uso de un compuesto de la fórmula IA para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor B1 de bradiquinina;
20

(5) un proceso para la preparación de un compuesto
25 como en (1).

Los compuestos preferidos para utilizarse de acuerdo con la invención, son aquéllos de los ejemplos 1 y 2.

NOVEDAD DE LA INVENCION

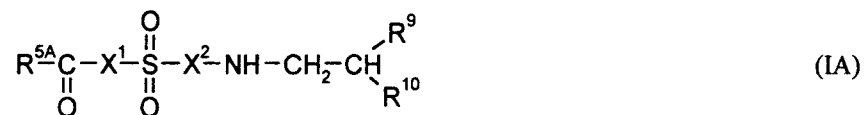
Habiendo descrito la invención que antecede, se considera como una novedad, y por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

W09725315

1. Un compuesto de la fórmula IA:

10



en donde:

R^{5A} ES $-\text{X}^A-\text{R}^{6A}$ ó $-\text{N}(\text{R}^{7A})\text{R}^{8A}$, en donde:

X^A es piperidinileno ó piperazinileno,

15

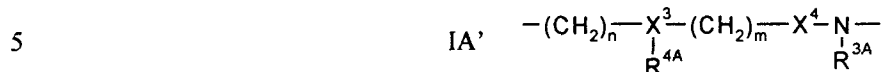
R^{6A} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 4 átomos de carbono, (alcoxialquilo) de 1 a 4 átomos de carbono, (carboxialquilo) de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo heterocíclico de 5 a 7 átomos de carbono, o fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

20

R^{7A} es aminoalquilo de 2 a 4 átomos de carbono, o mono- ó di-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono)aminoalquilo de 2 a 5 átomos de carbono, y

R^{8A} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o tiene los significados dados para R^{7A} ;

X^1 es un grupo divalente de la fórmula IA':



en donde:

n es 0 ó 1;

X^3 es CH ó N;

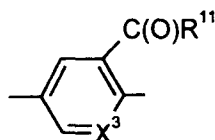
(a) X^4 es un enlace directo, R^{3A} y R^{4A} son juntos etileno, y m es 2; ó

(b) X^4 es un enlace directo, R^{3A} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alqueno de 3 a 6 átomos de carbono, alquino de 3 a 6 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, o heteroaralquilo de 6 a 9 átomos de carbono, R^{4A} es H, y m es 1 ó 2 ó 3; ó

(c) X^4 es $-CH(R^{12})-$, R^{3A} es H, y R^{4A} y R^{12} son juntos propileno, y m es 1, o etileno y m es 2;

X^2 es un grupo divalente de la fórmula IA'':

20



en donde:

X^3 es CH ó N; y

R^{11} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o $-NR^{1A}R^{2A}$, en donde:

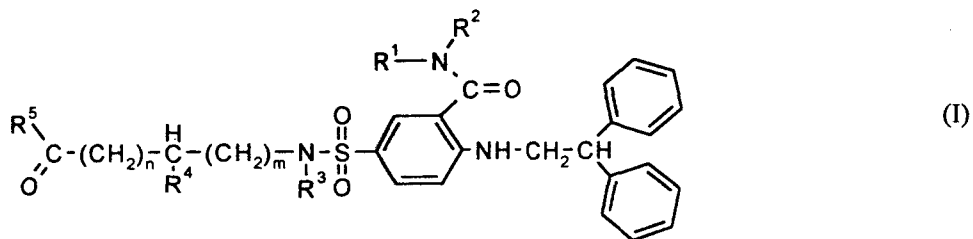
R^{1A} y R^{2A} son independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de N con el que están unidos, representan un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; y

R^9 y R^{10} son independientemente un anillo de fenilo o piridina;

y sales del mismo.

2. Una amida de ácido 2-(2,2-difeniletilamino)-5-(4-aminocarbonil-piperidin-1-sulfonil)-benzoico o una amida de ácido 2-(2,2-difeniletilamino)-5-(aminocarbonil-alquilenos de 2 a 4 átomos de carbono-aminosulfonil)-benzoico, o una sal de las mismas.

3. Un compuesto de la fórmula I:



en donde:

R^1 y R^2 son independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de N con el que están unidos,

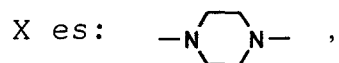
representan un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

(a) R^3 y R^4 son juntos etileno, y m es 2; ó

(b) R^3 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, o fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^4 es H, y m es 1 ó 2 ó 3;

n es 0 ó 1; y

R^5 es $-X-R^6$ ó $-N(R^7)R^8$, en donde:



10 R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 3 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 4 átomos de carbono, (alcoxialquilo) de 1 a 4 átomos de carbono, (carboxialquilo) de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo heterocíclico de 5 a 7 átomos de carbono, o fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

15 R^7 es aminoalquilo de 2 a 4 átomos de carbono, o mono- ó di-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono)aminoalquilo de 2 a 5 átomos de carbono, y

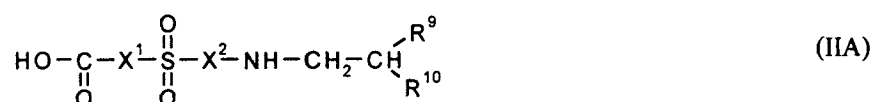
R^8 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o tiene los significados dados para R^7 ;

20 y sales del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es {2-(2,2-difenil-etilamino)-5-[4-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-sulfonil]-fenil}-morfolin-4-il-

metanona, o {2-(2,2-difenil-etilamino)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-sulfonil]-fenil}-morfolin-4-il-metanona.

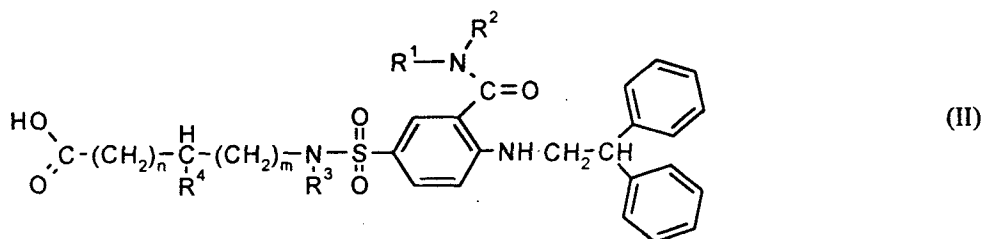
5. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 1, cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IIA:



10 en donde X^1 , X^2 , R^9 y R^{10} tienen los significados de acuerdo con la reivindicación 1,

con una amina, y recuperar el compuesto obtenido en forma libre o de sal.

6. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

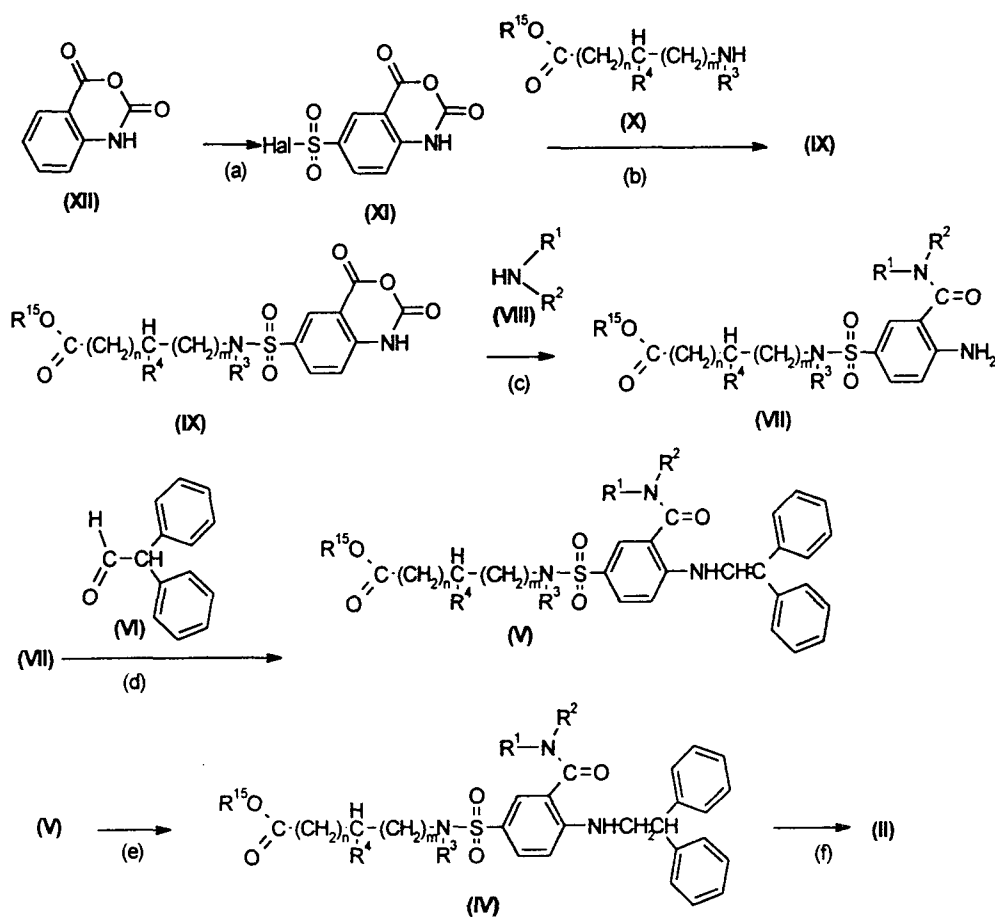


20 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , y n tienen los significados de acuerdo con la reivindicación 3, con una amina, y recu-

perar el compuesto obtenido en forma libre o de sal.

7. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula II de acuerdo con la reivindicación 6, cuyo proceso comprende los pasos ilustrados en el siguiente esquema:

5



en donde Hal es halógeno, R^{15} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , y n son como se definen en la reivindicación 3.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para utilizarse en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

9. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor B1 de bradiquinina.

10. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor B1 de bradiquinina, el cual comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

11. Una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor B1 de bradiquinina, la cual comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y un vehículo.

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Novedosos derivados de sulfonilamina, procesos para su producción, su uso como productos farmacéuticos, y composi-
10 ciones farmacéuticas que los comprenden.

15

* * * * *

Se retiraron los folios 58, 59 y 60
correspondientes a la tarjeta
para el archivo temático y a la
tarjeta para el archivo de propietarios.
del 202010 Agosto 4/00

Nota:
Se retiraron los folios 56 y 57
correspondientes al Extracto
para Publicación.

202040.

61
56

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00339578 00000000

Folios: 60

Fecha (A.M.D): 2023-05-29 15:56:46

Trasite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁM

Patente de Invención

☐

Modelo de Utilidad

☐☐

Nombre e identificación del solicitante — 1

☐☐

Nombre e identificación del inventor — 1

☐☐

Título o nombre de la invención — 1

☐☐

Descripción — 3

☐☐

Reivindicaciones — 48

☐☐

Resumen — 1

☐☐

Comprobante de pago — 3

☐

COMPLETA

INCOMPLETA

Diseño Industrial

☐☐

Nombre e identificación del solicitante

☐

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

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-39578.

Fecha: 30 de Mayo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650
del libro de Protocolo N^o 311, obra el
poder N^o 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza.
al doctor Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio
Escobar Uribe.
Representante en Santafé de Bogotá D.C. los
mismos.
Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-05-30
430

EXPEDIENTE 00-39578

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 ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒ 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 ☒ 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 002 del 4 de enero del 2000).
- SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI ☐ 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 ☐ 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 ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS:En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 30 de Mayo del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

1º EXAMEN DE FORMARadicación no 00-39578Concepto Técnico no 1146 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/18

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 y 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 del 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 de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 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., Agosto 4/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1146

EXPEDIENTE Nº 0-39578

IPC A61K 31/18

En las reivindicaciones 5 y 6 se debe especificar claramente la amina que puede utilizarse en el proceso que se desea proteger en dichas reivindicaciones. Por este motivo, debe corregirse las reivindicaciones mencionadas.

Debe tenerse en cuenta que el capítulo reivindicatorio debe conservar unidad de invención entre sus reivindicaciones; por este motivo, la reivindicación 7 debe corregirse o suprimirse, ya que no conserva dicho requisito, pues en ella se desea proteger el proceso para obtener un compuesto intermediario y no el compuesto objeto de la invención.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, la reivindicación 9 debe corregirse de forma tal que no se reivindique el uso de un compuesto de la invención, sino el compuesto como tal.

Al corregir las reivindicaciones debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula IA) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Santa Fe de Bogotá D.C., 4 de agosto de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

2000-08-10
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-39578

AUTO 1943

LA JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora JIMENA ESCOBAR URIBE como apoderada de la Sociedad 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, requiérsele 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

08 AGO 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.,

10 AGO. 2000

notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022