



**SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Asesorías, INVENTOS, MARCAS
Fecha (MM/AA): 2000-11-27 17:03:01
Mesite : 002 PAGINOS 0 1 REGISTRADO/ 111 PRESENTADO
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS INVENTIONES

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 Basilea

Dirección 124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basilea, Suiza

Ciudad BASILEA

Teléfono 41 61 688 1395

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá D.C., Colombia

Ciudad BOGOTA D.C.

Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Theresa Maria Ballard, Guy Andrew Higgins, Torsten Hoffmann, Sonia Maria Poli y Andrew Sleight

Identificación

Dirección VER ANEXO

Ciudad BASILEA y RIEDISHEIM

Teléfono 41 61 688 1395

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "2-(3,5-BIS-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-N-METIL-N-(6-MORFOLIN-4-IL-4-O-TOLIL-PIRIDIN-3-IL)-ISOBUTIRAMIDA"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País EPO (32) Fecha 29-11-99 (31)No. Solicitud 99123685.2

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

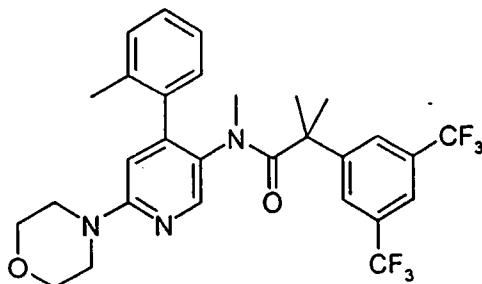
29 MAYO 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

El invento se refiere al compuesto de la fórmula



que es la 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida.

Se ha encontrado que este compuesto tiene una alta afinidad al receptor NK-1 y es por tanto útil en el tratamiento de enfermedades relacionadas con este receptor.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 15.256 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00.- | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela 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 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 LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No.

RESPONSABLE :

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

1 30005-01-01 SOLICITUDES
1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
TOTAL : \$ 608,000.00
608,000.00

CANT. REINTEGRATIVO
CONCEPTO
TOTAL CONCEPTO

RECEIPTO

LLORERA Y CIA S. A
CONSIGNACION
BANCO P. M. A. S.
BOGOTA
050-00140-6
3101402
9,246,000.00

DEPOSITANTE
TIPO PAGO
BANCO
SUCURSAL
CUENTA
No. PAGO
Vr. PAGO

RECEIPTO

RECIBO OFICIAL DE CASH : 69,524
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2000

800176089-2

Superintendencia de Industrias y Comercio
Indicacion : 00000000000000000000
Fecha (MM/DD): 2000-11-27 17:33:31
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

34

ANEXO

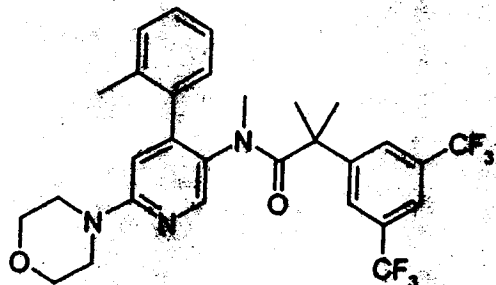
Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del 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 (referidas 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--

- b) En el Artículo 4 del mencionado 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), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) 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.

El presente invento se refiere a los compuestos de la fórmula



y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de fórmula I y sus sales se caracterizan por valiosas propiedades terapéuticas. Se ha encontrado que el compuesto del presente invento es un antagonista altamente selectivo del receptor Neurokinin 1 (NK-1, sustancia P). La sustancia P es un undecapéptido que se encuentra en estado natural perteneciente a la familia taquikina de los péptidos, siendo así denominado el último debido a su pronta acción contractil sobre el tejido del músculo liso extravascular.

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

El receptor de neuropéptidos para sustancia P (NK-1) es ampliamente distribuido a través del sistema nervioso del mamífero (especialmente cerebro y ganglio espinal), el sistema circulatorio y tejidos periféricos (especialmente el duodénico y yeyúneo) y se implica en regular una serie de procesos biológicos diversos.

La acciones central y periférica de la sustancia P de taquikina de mamíferos se ha asociado con numerosas condiciones inflamatorias incluyendo migraña, artritis reumatoide, asma, y enfermedad inflamatoria de los intestinos, así

como mediación de reflejo emético y la modulación de trastornos del sistema nervioso central (SNC) tal como enfermedad de Parkinson (Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214), ansiedad (Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621) y depresión (Science, 1998, 281, 1640-1645).

En "Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993, se ha expuesto la evidencia de la utilidad de los antagonistas receptores de taquikinina en dolor, dolor de cabeza, especialmente migraña, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atenuación de retirada de morfina, cambios cardiovasculares, edema, tal como edema causado con lesión térmica, enfermedades inflamatorias tal como artritis reumatoide, asma/hiperreactividad bronquial, y otras enfermedades respiratorias incluyendo rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias de los intestinos incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, lesión ocular y enfermedades inflamatorias oculares.

Además, los antagonistas receptores de Neuroquinina 1 se desarrollan para el tratamiento de una serie de trastornos fisiológicos asociados con un exceso de desequilibrio de taquikinina, en particular sustancia P. Ejemplos de condiciones en donde la sustancia P ha estado implicada incluyen trastornos del sistema nervioso central tal como ansiedad, depresión y psicosis (WO 95/16679, WO 95/18124 y WO 95/23798).

Los antagonistas receptores de neuroquinina-1 son además útiles para el tratamiento de cinetosis y para el tratamiento de vómito inducido.

En adición, en The New England Journal of Medicine, vol. 340, n° 3, 190-195, 1999 se ha descrito la reducción de emesis cisplatin-inducida mediante un antagonista receptor de neurokinina-1.

5 La utilidad de los antagonistas receptores de neurokinina 1 para el tratamiento de ciertas formas de incontinencia urinaria se describe también en Neuropeptides, 32(1), 1-49, (1998) y Eur. J. Pharmacol., 383(3), 297-303, (1999).

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

15 Life Sci., (2000), 67(9), 985-1001 describe que astrocitos expresan receptores funcionales a numerosos neurotransmisores incluyendo sustancia P, que es un estímulo importante para astrocitos reactivos en el desarrollo, infección y lesión del SNC. En tumores cerebrales las células gliales malignas que se originan de astrocitos son activadas por
20 taquikinas via receptores de NK-1 para liberar mediadores solubles y aumentar su ratio proliferativo. Por consiguiente, los antagonistas receptores de NK-1 selectivos pueden ser útiles como un medio terapéutico para tratar gliomas malignos en el tratamientlo de cáncer.

25 En Nature (London) (2000), 405(6783), 180-183 se describe que ratones con una disrupción genética de receptores de NK-1 muestran una pérdida de las propiedades de recompensa de morfina. Por consiguiente los antagonistas receptores de NK-1

pueden ser útiles en el tratamiento de síntomas de abstinencia de fármacos adictivos tales como opiáceos y nicotina y reducción de su abuso/ansiedad.

Objetos del presente invento son el compuesto de la
5 fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, la
preparación del compuestos antes citado, medicamentos que
contienen este compuesto y su preparación, así como el empleo
del compuesto antes indicado en el control o prevención de
enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos del
10 tipo referido antes o en la preparación de medicamentos
correspondientes.

Las indicaciones mas preferidas de conformidad con el
presente invento son los que incluyen trastornos del sistema
nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de
15 ciertos trastornos depresivos, ansiedad o emesis con la
administración del antagonista receptor de NK-1. Un episodio
depresivo principal se ha definido como siendo un periodo de por
lo menos dos semanas durante el cual, durante la mayor parte del
día y casi cada día, existe ánimo deprimido o la pérdida de
20 interés o placer en todas o casi todas las actividades.

Como aquí se ha descrito el término "sales de adición de
ácido farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos
inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido
nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido
25 fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido
succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-
toluensulfónico y similares.

diclorometano y se agita la mezcla a temperaturas entre 35-40°C. El compuesto deseado de la fórmula I se obtiene después de purificación con buenos rendimientos.

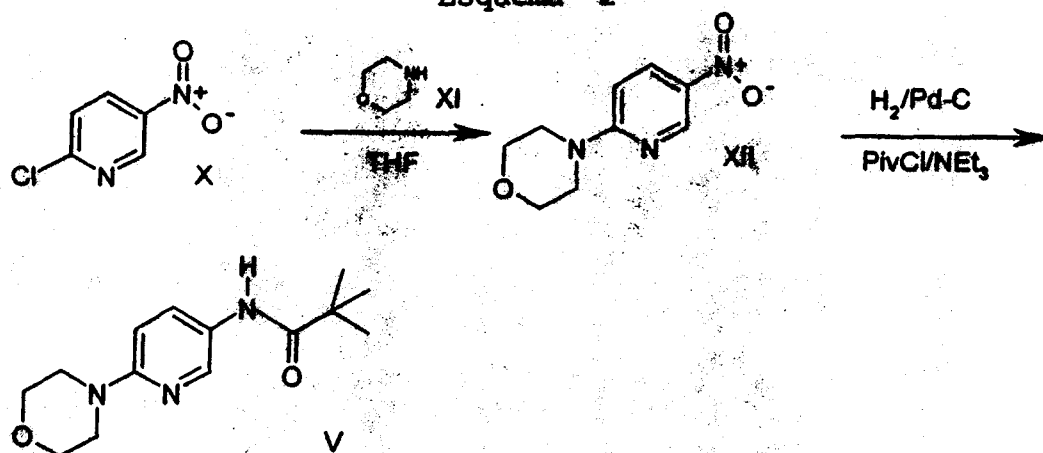
La formación de sal se efectúa a temperatura ambiente de conformidad con métodos que son de por sí conocidos y que son familiares a cualquier experto en el arte. Son posibles no solo sales con ácidos inorgánicos, sino también sales con ácidos orgánicos. Ejemplos de estas sales son clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metansulfonatos, p-toluensulfonatos y similares.

Los esquemas 1 y 2 que siguen y el ejemplo 1 describen los procedimientos para la preparación del compuesto de fórmula I con mayor detalle. Los materiales de partida de las fórmulas III, IV y VII son compuestos conocidos o pueden prepararse de conformidad con métodos conocidos en el arte.

En los esquemas se han utilizado las abreviaciones siguientes:

PivCl	cloruro de pivaloilo
THF	tetrahidrofurano
20 TMEDA	diamina de N,N,N',N'-tetrametiletileno
DIPEA	N-etildisopropil-amina

Esquema 2



Como se ha indicado antes el compuesto de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que el compuesto del presente invento es un antagonista del receptor de Nurokinina 1 (NK-1, sustancia P).

El compuesto de fórmula I se investigó de conformidad con las pruebas dadas a continuación.

La afinidad del compuesto de la fórmula I para el receptor de NK_1 se evaluó en receptores de NK_1 humanos en células CHO infectadas con receptor de NK_1 humano (utilizando el sistema de expresión de virus Semliki) y radioetiquetadas con $[H^3]$ sustancia P (concentración final 0,6 nM). Se llevaron a cabo ensayos de unión en tampón HEPES (50 mP, pH 7,4) conteniendo BSA (0,04%), leupeptina (8 $\mu g/ml$), $MnCl_2$ (3 mM) y fosforamidón (2 μM). Los ensayos de unión estuvieron constituidos por 250 μl de suspensión de membrana ($1,25 \times 10^5$ células/tubo de ensayo), 0,125 μl de tampón de agente de desplazamiento y 125 μl de $[^3H]$ sustancia P. Las curvas de desplazamiento se determinaron con por lo menos siete concentraciones del compuesto. Los tubos de ensayo se incubaron

durante 60 minutos a temperatura ambiente después de cuyo tiempo los contenidos del tubo se filtraron rápidamente bajo vacío a través de filtros de GF/C pre-empapados durante 60 minutos con PEI (0,3%) con 2 x 2 lavados de tampón HEPES (50 mM, pH 7,4).

- 5 Se midió la radioactividad retenida sobre los filtros mediante cuenta de escintilación. Todos los ensayos se llevaron a cabo en triplicado en por lo menos 2 experimentos separados.

El compuesto de fórmula I es un antagonista potente y selectivo en receptores de neurokinina₁ (NK₁) humanos recombinantes expresado en células CHO. Tiene una afinidad (pK_i) de 9,0 para el receptor de NK₁ humano por encima de 2 ordenes de magnitud de selectividad para el receptor de NK₁ comparado con receptores de NK₂ y NK₃ y comparado sobre otros 50 sitios de unión que han sido evaluados.

- 15 La actividad *in vitro* se examinó estudiando su efecto sobre influjos de Ca²⁺ inducidos por sustancia P en células CHO que expresan el receptor de NK₁ humano recombinante. En estas células la sustancia P causa un influjo dependiente de la concentración de Ca²⁺ que puede medirse utilizando tecnología
- 20 FLIPR. Concentraciones en aumento de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida causan un desplazamiento hacia la derecha en la curva de efecto de concentración de la sustancia P. La expresión de estos datos sobre un trazado Schild permite el cálculo de la
- 25 afinidad antagonista (pA₂) para este compuesto de 8,9 (inclinación de la regresión Schild = 1,1). Estos datos indican que la 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-

il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida es un antagonista competitivo en receptores de NK₁ recombinantes humanos.

El compuesto de la fórmula I *in vivo* antagoniza la reacción de punción en el pié inducida en Gerbils con
5 inyecciones intracerebroventriculares (i.c.v.) de un agonista receptor de NK₁. La dosis para este compuesto calculada para inhibir el 50% de la reacción de punción en el pié después de administración oral fue de 0,2 mg/kg. Se han medido también los niveles de plasma requeridos para antagonizar por completo este
10 comportamiento y se encontró que se requiere una concentración de plasma total de 10 ng/ml para bloquear por completo la reacción de punción en el pié. Este antagonismo persistió durante una serie de horas y tuvo una vida media funcional de 8 horas en este modelo.

15 Se probó también 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolilpiridin-3-il)-isobutiramida como un agente antiemético en Ferets. Se indujo emesis en Ferets con varios emetógenos (apomorfina, morfina, ipecacuana, ciplastina y CuSO₄). El pretratamiento con este compuesto (0,3
20 mg/kg, p.o.) 2 horas antes del emetígeno, bloqueó por completo la emesis inducida por todos los emetógenos. Se construyó una curva completa de dosis-respuesta frente a emesis inducida por apomorfina y se calculó una dosis DE₅₀ de 0,2 mg/kg, p.o.

Por consiguiente, en conclusión, la 2-(3,5-bis-tri-
25 fluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida es un potente antagonista de comportamientos inducidos por NK₁ en Gerbil y bloquea emesis en Ferets y *suncus murinus* con potencia similar.

17

Los parámetros farmacocinéticos se han evaluado en ratas y perros. En ratas el compuesto tiene una vida media terminal de 23 horas, una depuración de 4 ml/min/kg, un volumen de distribución de 8 l/kg y una biodisponibilidad oral del 50%. En 5 perros la molécula tuvo una vida media de 40 horas, una depuración de 16 ml/min/kg, un volumen de distribución de 22 l/kg y una biodisponibilidad oral de 30-40%.

El compuesto de fórmula I, así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden utilizarse como 10 medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo la administración puede 15 efectuarse también rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones de inyección.

El compuesto de fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con 20 excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. pueden utilizarse como excipientes de esta índole por ejemplo para 25 comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Excipientes apropiados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles sólidos y líquidos, etc.

18

Excipientes apropiados para la preparación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar de inversión, glucosa, etc.

Excipientes apropiados para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Excipientes apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, etc.

Además, los preparados farmacéuticos pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascarado o antioxidantes. Pueden contener también todavía otras sustancias valiosas terapéuticamente.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y se ajustará, evidentemente, a las exigencias individuales en cada caso particular. En el caso de administración oral deberá ser apropiada una dosis diaria de alrededor de 10 a 1000 mg por persona del compuesto de fórmula I, si bien el límite superior puede también excederse cuando sea necesario.

El ejemplo 1 que sigue ilustra el presente invento sin limitarlo. Todas las temperaturas se ofrecen en grados Celsius.

Ejemplo 1

Clorhidrato de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida (1:1,45)

a) 4-(5-nitro-2-piridil)-morfolina (XII)

A una solución de 20 g (126 mmol) de 2-cloro-5-nitropiridina en 150 ml de tetrahidrofurano se adicionó a gotas 27 ml (315 mmol) de morfolina dentro de 10 minutos. La mezcla reaccional se sometió a reflujo durante 2 horas mas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente se separó el disolvente en vacio y se re-disolvió el residuo en 200 ml de acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con 200 ml de solución de bicarbonato sódico 1 N, se secó (sulfato de amnesio) y se evaporó, lo que dió 27,3 g (cuantitativo) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido amarillo.

Punto de fusión 142-143°C.

b) 2,2-dimetil-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida (V)

A una solución de 27,3 g (126 mmol) de 4-(5-nitro-2-piridil)-morfolina en 600 ml de metanol se adicionó 2,5 g de 10% de paladio sobre carbón activado. Se hidrogenó la mezcla reaccional (temperatura ambiente hasta alrededor de 45°C, 1 bar) hasta que se absorbió la cantidad teórica de hidrógeno (unas 3 horas). Se separó por filtración el catalizador y se lavó dos veces con porciones de 100 ml de metanol. Se evaporó el filtrado en vacio para dar 22,6 g de un aceite púrpura que estuvo constituido por alrededor del 95% del derivado de anilina deseado de conformidad con análisis mediante cromatografía de capa delgada.

Se disolvió este producto crudo en una mezcla de 240 ml de tetrahidrofurano y 60 ml de éter dietílico. Después de enfriamiento hasta 0°C se adicionó de una vez 26 ml (189 mmol) de trietilamina. Se prosiguió la agitación mientras se adicionaban a gotas 23 g (189 mmol) de cloruro de pivaloilo

dentro de un periodo de 10 minutos. Se separó el baño de hielo y se agitó la mezcla reaccional durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se separó el disolvente en vacio y se suspendió el residuo en 200 ml de solución de bicarbonato sódico 1 N. Se
5 extrajo el producto tres veces con porciones de 200 ml de diclorometano, se secó (sulfato sódico) y se evaporó. La recrystalización del residuo sólido en acetato de etilo/hexano 1:8 dió 28,6 g (86%) del compuesto del epígrafe en forma de cristales blancos.

10 MS m/e (%): 264 (M+H⁺, 100).

c) N-yodo-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2,2-dimetil-propionamida
(VI)

Una solución de 28,4 g (108 mmol) de 2,2-dimetil-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida y 49 ml (324 mmol) de
15 N,N,N',N'-tetrametilendiamina bajo argón en 600 ml de tetrahidrofurano se enfrió en un baño de hielo seco hasta -78°C. Dentro de 1 hora se adicionó a gotas 202 ml (324 mmol) de una solución de n-butil-litio 1,6 N. Se dejó calentar la mezcla reaccional hasta -35°C durante la noche. Después de
20 enfriamiento de nuevo hasta -78°C se adicionó a gotas, durante 15 minutos, 37 g (146 mmol) de yodo en 60 ml de tetrahidrofurano. Se sustituyó el baño de hielo seco por un baño de hielo y se adicionó dentro de 10 minutos una solución de 90 g (363 mmol) de tiosulfato sódico pentahidrato en 250 ml de agua
25 cuando la temperatura de la mezcla reaccional habia alcanzado 0°C. Luego se adicionaron 1000 ml de éter dietílico y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa dos veces con 500 ml de diclorometano y se secaron las fases orgánicas combinadas

(sulfato de magnesio) y se evaporó. La cromatografía instantánea dió 15,6 g (37%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite pardo claro que cristalizó con el reposo a temperatura ambiente.

5 MS m/e (%): 389 (M^+ , 71), 358 (25), 304 (43), 57 (100).

d) 2,2-dimetil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-propionamida (VIII)

Una mezcla de 3,50 g (9,0 mmol) de N-(4-yodo-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2,2-dimetil-propionamida, 35 ml de tolueno, 10 18 ml de solución de carbonato sódico 2N, 312 mg (0,27 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 1,34 g (9,9 mmol) de ácido o-tolilborónico se calentó bajo argón a 80°C durante 12 horas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se separó la fase acuosa y se lavó dos veces con acetato de etilo. Se 15 lavaron las fases orgánicas combinadas con 50 ml de salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía instantánea dió 3,23 g (cuantitativo) del compuesto del epígrafe en forma de una espuma blanca.

MS m/e (%): 354 ($M+H^+$, 100).

20 e) 6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-ilamina (IX)

Una suspensión de 2,93 g (8,28 mmol) de 2,2-dimetil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-propionamida en 80 ml de solución de ácido clorhídrico 3N y 5 ml de 1-propanol se calentó hasta 90-95°C durante la noche. Se enfrió la mezcla 25 reaccional hasta temperatura ambiente, se lavó con tres porciones de 20 ml de éter dietílico y se filtró sobre celite. Se diluyó el filtrado con 20 ml de agua y se ajustó hasta pH 7-8 mediante adición de solución de hidróxido sódico al 28% bajo

enfriamiento por hielo. Se extrajo el producto con cuatro porciones de 100 ml de diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 50 ml de salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó, lo que dió 2,31 g (cuantitativo) del compuesto del epígrafe en forma de una espuma blanca.

MS m/e (%): 269 (M^+ , 100).

f) Metil-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-amina (II)

Una solución de 2,24 g (8,3 mmol) de 6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-ilamina en 17 ml de trimetil ortoformato y 3 gotas de ácido trifluoroacético se calentó durante 2 horas a 130°C. Se evaporó la mezcla reaccional y se secó en vacío durante 30 minutos. Se disolvió el aceite residual en 5 ml de tetrahidrofurano y se adicionó a gotas bajo enfriamiento por hielo a 630 mg (16,6 mmol) de hidruro de litio aluminio en 20 ml de tetrahidrofurano. Se agitó la mezcla reaccional durante 1 hora a temperatura ambiente, se enfrió hasta 0°C de nuevo y se acidificó (pH 1-2) mediante la adición de solución de ácido clorhídrico al 28%. Después de agitación durante 5 minutos se adicionó solución de hidróxido sódico al 28% hasta alcanzar pH 10. Se filtró la solución sobre celite, se evaporó y purificó mediante cromatografía instantánea, lo que dió 1,56 g (66%) del compuesto del epígrafe en forma de una espuma blanca.

MS m/e (%): 283 (M^+ , 100).

g) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida (I)

Una solución de 1,46 g (5,15 mmol) de metil-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-amina y 1,32 ml (7,73 mmol) de N-etildisopropilamina en 15 ml de diclorometano se enfrió en un

baño de hielo y se adicionó a gotas 1,8 g (5,67 mmol) de cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propienilo. Se calentó la mezcla reaccional hasta 35-40°C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente de nuevo y se agitó con 25 ml de solución saturada de bicarbonato sódico. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas (sulfato de magnesio) y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, lo que dió 2,9 g (cuantitativo) del compuesto del epígrafe en forma de cristales blancos. Punto de fusión 131-132°C.

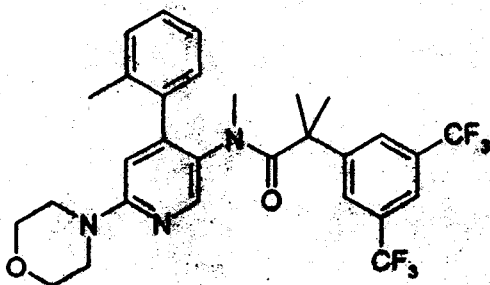
h) Clorhidrato de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida (1:1,45)

A una solución de 2,9 g (5,13 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida en 50 ml de éter dietílico se adicionó bajo enfriamiento con hielo 2,8 ml de solución de ácido clorhídrico 3 N en éter dietílico. Después de agitación durante 15 minutos a 0°C se evaporó la suspensión hasta sequedad, re-suspendió en 100 ml de éter dietílico, filtró y se secó en vacío, lo que dió 2,82 g (89%) del compuesto del epígrafe en forma de cristales blancos.

MS m/e (%): 566 (M+H⁺, 100), 588 (M+Na⁺, 11).

REIVINDICACIONES

1.- El compuesto de la fórmula



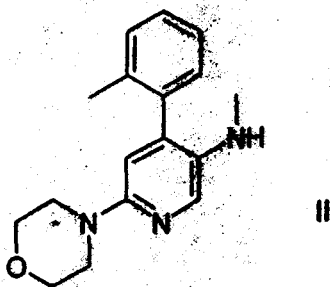
2.- El compuesto, de conformidad con la reivindicación 1, que es 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida.

3.- Un medicamento que contiene el compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

4.- Un medicamento, de conformidad con la reivindicación 3, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor NK-1.

5.- Un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (2)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (4)
- Reivindicaciones (26)
- Resumen (6)
- Comprobante de Pago (3)

COMPLETA ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ☒
- ☒
- ☒
- ☒
- ☒
- ☒
- ☒

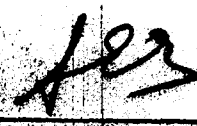
INCOMPLETA []

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: 27 NOV. 2000

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-90625

Fecha: 28 de Noviembre 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^o 259, obra el
documento N^o 15.256 conferido por F.
HOFFMANN LA ROCHE A.G.

desarrollado en Basilea -
Suiza

al señor JOSE LLOREDA
CAMACHO y/o ANTONIO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLOREDA

Representante en Santa Fe de Bogotá D.C. Los
mismos
. Facultad para declarar SI .

Revisado 202002

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

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-30622

Fecha: 28 de Noviembre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de Junio de 1994

del folio 76.618 al folio 76.623 del

libro de protocolo No 329, obra el

documento No 15.256, contenido por E.

HOTTMANN LA ROCHE S.A.

domiciliado(a) en Basilea -

Suiza

al doctor JOSE LOREDA

CANACHO y/o LORON LORON CANACHO y/o JOSE

ANTONIO LOREDA

Representante en Panamá de Bodega D.C. Los

misos

Facultad para decidir si

Revisado

34
31**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

REFERENCIA:	Radicación No.	00-90625
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0677
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 MAR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia