

257

254

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención
Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE QUINOLINIL-
PIPERIDIN-4-ILIDEN-METIL-BENZAMIDA PARA EL
TRATAMIENTO DEL DOLOR".-Clase C07D 401/14.-Expediente
número 02-088.271.-

1. Me refiero a mi memorial de 17 de Enero de 2003.
2. Por medio del presente me permito manifestar a usted que en ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado al momento de su presentación en Fase Nacional quedando con 14 Reivindicaciones.

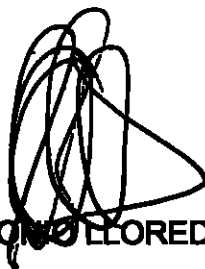
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

3. Por consiguiente anexo me permito presentar copia del capítulo reivindicatorio correspondiente a la solicitud de la referencia, que consta de 18 reivindicaciones, tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional, junto con su traducción.

258
255

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

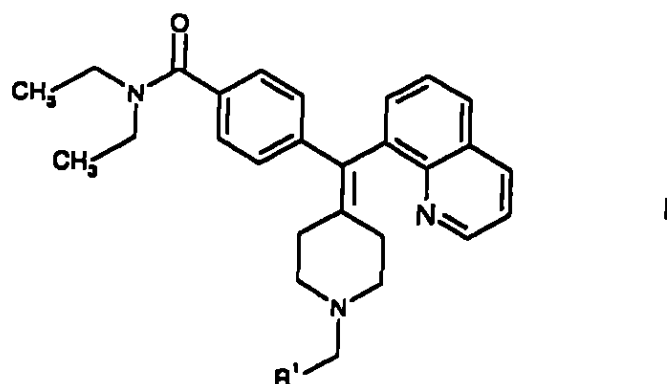
T.P. 10.784

Código 231

259
256

Reivindicaciones

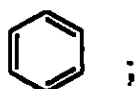
1. Un compuesto de fórmula I



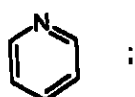
en donde

R¹ se selecciona del grupo conformado por

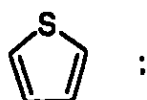
(i) fenil



(ii) piridinil



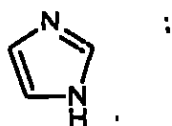
(iii) tienil



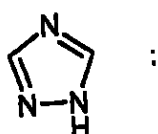
(iv) furanil



(v) imidazolil



(vi) triazolil



en donde cada anillo fenílico R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 pueden, opcionalmente e independientemente, ir adicionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre alquil C_1-C_6 de cadena recta ó ramificada, NO_2 , CF_3 , alcoxi C_1-C_6 , cloro, fluoro, bromo, y yodo,

como también las sales de éste;

2. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1, en donde cada anillo fenílico R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 pueden de manera independiente ir adicionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre metil, CF_3 , cloro, fluoro, bromo, y yodo.

3. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1, en donde cada anillo fenílico R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 pueden de manera independiente ir adicionalmente sustituidos con un grupo metil.

4. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1, en donde R^1 es piridinil, tienil ó furanil.

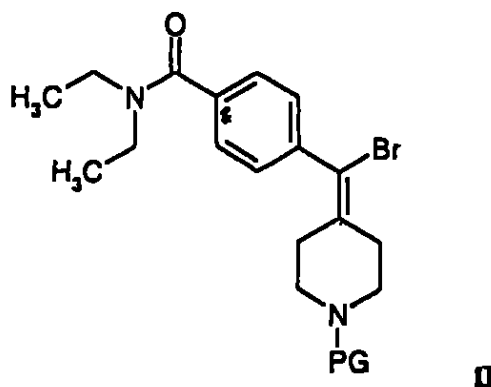
5. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1, seleccionado del grupo conformado por:

- *N,N*-dietil-4-(8-quinolinil-*N*-bencil-piperidin-4-iliden-metil)-benzamida;
- *N,N*-dietil-4-[[1-(2-furilmetil)-4-piperidiniliden](8-quinolino)metil]benzamida;
- *N,N*-dietil-4-{8-quinolinil}[1-(2-tienilmetil)-4-piperidiniliden]-metil}benzamida;
- *N,N*-dietil-4-[[1-(3-furilmetil)-4-piperidiniliden](8-quinolinil)metil]-benzamida;
- *N,N*-dietil-4-{8-quinolinil}[1-(3-tienilmetil)-4-piperidiniliden]metil}-benzamida;

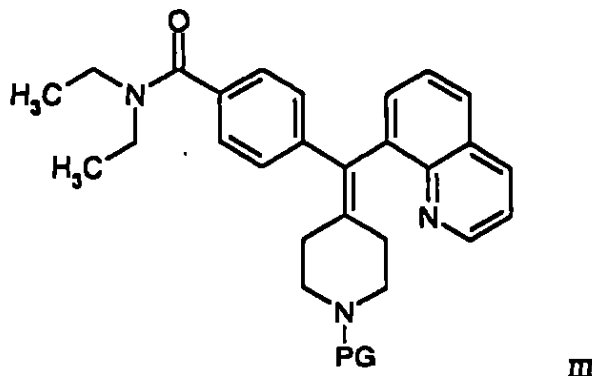
- *N,N*-dietil-4-[[1-(2-piridinilmetil)-4-piperidiniliden](8-quinolinil)-metil]benzamida;
- *N,N*-dietil-4-[[1-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidiniliden](8-quinolinil)[metil] benzamida;
- *N,N*-dietil-4-[[1-(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-4-piperidiniliden](8-quinolinil)metil]benzamida; y
- *N,N*-dietil-4-[[1-(4-piridinilmetil)-4-piperidiniliden](8-quinolinil)-metil]benzamida;

6. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en forma de sus sales clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, tartrato, ditrifluoroacetato ó citrato.

7. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general II



en donde PG es un grupo protector tipo uretano ó tipo bencil, con ácido 8-quinolinilbórico, usando un catalizador a base de paladio en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula general III,



762
259

compuesto el cual luego se desprotege bajo condiciones estándar, y se alquila bajo condiciones reductoras con un compuesto de fórmula general $R^1\text{-CHO}$, para producir así compuestos de fórmula general I.

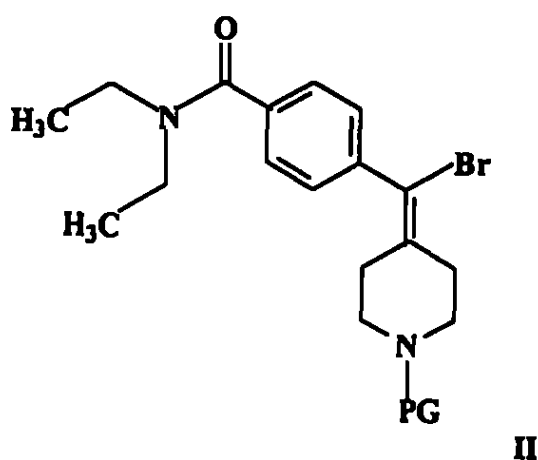
8. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1 de uso en terapia.
9. Un compuesto acorde con la Reivindicación 8, en donde la terapia es el manejo del dolor.
10. Un compuesto acorde con la Reivindicación 8, en donde la terapia se dirige a los desórdenes gastrointestinales.
11. Un compuesto acorde con la Reivindicación 8, en donde la terapia se dirige a las lesiones de la columna vertebral.
12. Un compuesto acorde con la Reivindicación 5, en donde la terapia se dirige a los desórdenes del sistema nervioso simpático.
13. El uso de un compuesto acorde con la fórmula I de la Reivindicación 1, para la manufactura de un medicamento útil en el tratamiento del dolor, desórdenes gastrointestinales o de lesiones de la columna vertebral.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I acorde con la Reivindicación 1 como ingrediente activo, junto con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable.
15. Un método para el tratamiento del dolor, mediante el cual una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I acorde con la Reivindicación 1, se administra a un sujeto en necesidad de manejo del dolor.
16. Un método de tratamiento de desórdenes gastrointestinales, mediante el cual una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I acorde con

763
260

la Reivindicación 1, se administra a un sujeto que sufra dicho desorden gastrointestinal.

17. Un método de tratamiento de lesiones de la columna vertebral, mediante el cual una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I acorde con la Reivindicación 1, se administra a un sujeto que sufra dicha lesión espinal.

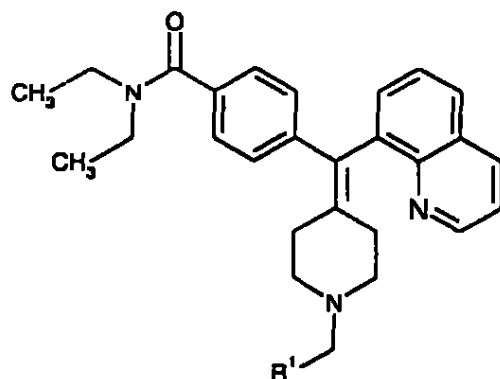
18. Un compuesto de fórmula general II



en donde PG es un grupo protector tipo uretano ó bencil.

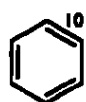
26.1
76AClaims

1. A compound of the formula I



wherein

R¹ is selected from any one of



(i) phenyl ;

(ii) pyridinyl



;

(iii) thienyl



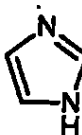
;

(iv) furanyl



;

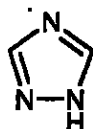
(v) imidazolyl



;

262
765

(vi) triazolyl



:

5

where each R^1 phenyl ring and R^1 heteroaromatic ring may independently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from straight and branched C_1 - C_6 alkyl, NO_2 , CF_3 , C_1 - C_6 alkoxy, chloro, fluoro, bromo, and iodo:

10 as well as salts thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein each R^1 phenyl ring and R^1 heteroaromatic ring may optionally and independently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from methyl, CF_3 , chloro, fluoro, bromo, and iodo.

15

3. A compound according to claim 1, wherein each R^1 phenyl ring and R^1 heteroaromatic ring may independently be further substituted by a methyl group.

4. A compound according to claim 1, wherein R^1 is pyridinyl, thienyl or furanyl.

20

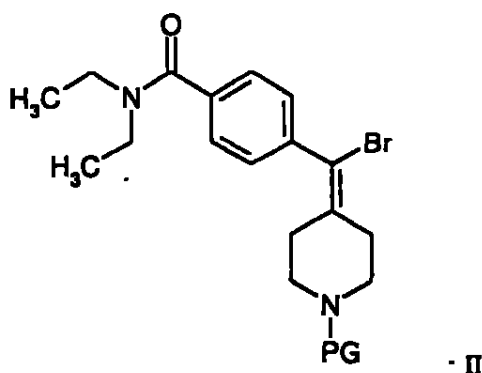
5. A compound according to claim 1, selected from any one of

- *N,N*-Diethyl-4-(8-quinolinyl-*N*-benzyl-piperidin-4-ylidene-methyl)-benzamide;
- *N,N*-diethyl-4-[[1-(2-furylmethyl)-4-piperidinyldene](8-quinoline)methyl]benzamide;
- *N,N*-diethyl-4-{8-quinolinyl[1-(2-thienylmethyl)-4-piperidinyldene]-methyl}benzamide;
- *N,N*-diethyl-4-[[1-(3-furylmethyl)-4-piperidinyldene](8-quinolinyl)methyl]benzamide;

30

263
266

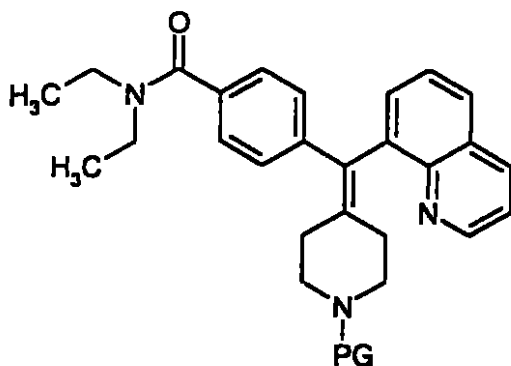
- *N,N*-diethyl-4-[8-quinolinyl[1-(3-thienylmethyl)-4-piperidinylidene]methyl]-benzamide;
 - *N,N*-diethyl-4-[[1-(2-pyridinylmethyl)-4-piperidinylidene](8-quinolinyl)-methyl]benzamide;
 - *N,N*-diethyl-4-[[1-(1*H*-imidazol-2-ylmethyl)-4-piperidinylidene](8-quinolinyl)-methyl]benzamide;
 - *N,N*-diethyl-4-[[1-(1*H*-imidazol-4-ylmethyl)-4-piperidinylidene](8-quinolinyl)-methyl]benzamide; and
 - *N,N*-diethyl-4-[[1-(4-pyridinylmethyl)-4-piperidinylidene](8-quinolinyl)-methyl]benzamide.
6. A compound according to any of the preceding claims, in form of its hydrochloride, dihydrochloride, sulfate, tartrate, ditrifluoroacetate or citrate salts.
7. A process for preparing a compound of formula I, comprising the reaction of,
- A) reacting a compound of the general formula II



wherein PG is a urethane or benzyl-like protecting group with 8-quinolinyl boronic acid, using a palladium catalyst in the presence of a base to give the compounds of

264
267

general formula III,



III

which is thereafter deprotected, under standard conditions and alkylated under reductive conditions with a compound of the general formula R^1 -CHO to give compounds of the general formula I

8. A compound according to claim 1 for use in therapy.

9. A compound according to claim 8, wherein the therapy is pain management.

10. A compound according to claim 8, wherein the therapy is directed towards gastrointestinal disorders.

11. A compound according to claim 8, wherein the therapy is directed towards spinal injuries.

12. A compound according to claim 5, wherein the therapy is directed to disorders of the sympathetic nervous system.

13. Use of a compound according to formula I of claim 1 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of pain, gastrointestinal disorders, or spinal injuries.

268
265

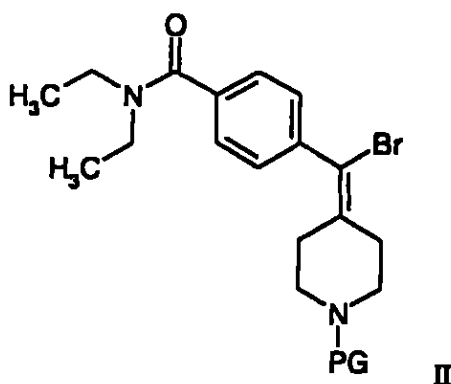
14. A pharmaceutical composition comprising a compound of the formula I according to claim 1 as an active ingredient, together with a pharmaceutically acceptable carrier.

15. A method for the treatment of pain, whereby an effective amount of a compound of the formula I according to claim 1 is administered to a subject in need of pain management.

16. A method for the treatment of gastrointestinal disorders, whereby an effective amount of a compound of the formula I according to claim 1, is administered to a subject suffering from said gastrointestinal disorder.

17. A method for the treatment of spinal injuries, whereby an effective amount of a compound of the formula I according to claim 1, is administered to a subject suffering from said spinal injury.

18. A compound of the general formula II



wherein PG is a urethane or benzyl-like protecting group.