



02 068276 00

ORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02068276 00000000

Folios: 68

Fecha (UND): 2002-10-01 16:19:22

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

S LICITANTE
(71)

Nombre: AstraZeneca AB

Dirección: S-151 85 Södertälje (SE).

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: BROWN, William, PLOBECK, Niklas; WALPOLE Christopher.

Dirección: (CA/CA); AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Quebec H4S 1Z9 (CA); (SE/CA). AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Quebec H4S 1Z9 (CA); (GB/CA); AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Quebec H4S 1Z9 (CA).

Nacionalidad o Domicilio: Quebec, Canada

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE01/00709

Fecha: Marzo 30, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/74805 A1

Fecha: Octubre 11, 2001

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE HIDROXIFENIL-PIPERAZINIL-METIL-BENZAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR"

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 401/06 ; A61K 31/496

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SE

Abril 04, 2000

0001209-8

SI ☒ NO ☐

⑨

Comprobante de Pago No. 02-62.616

Fecha: Septiembre 19, 2002

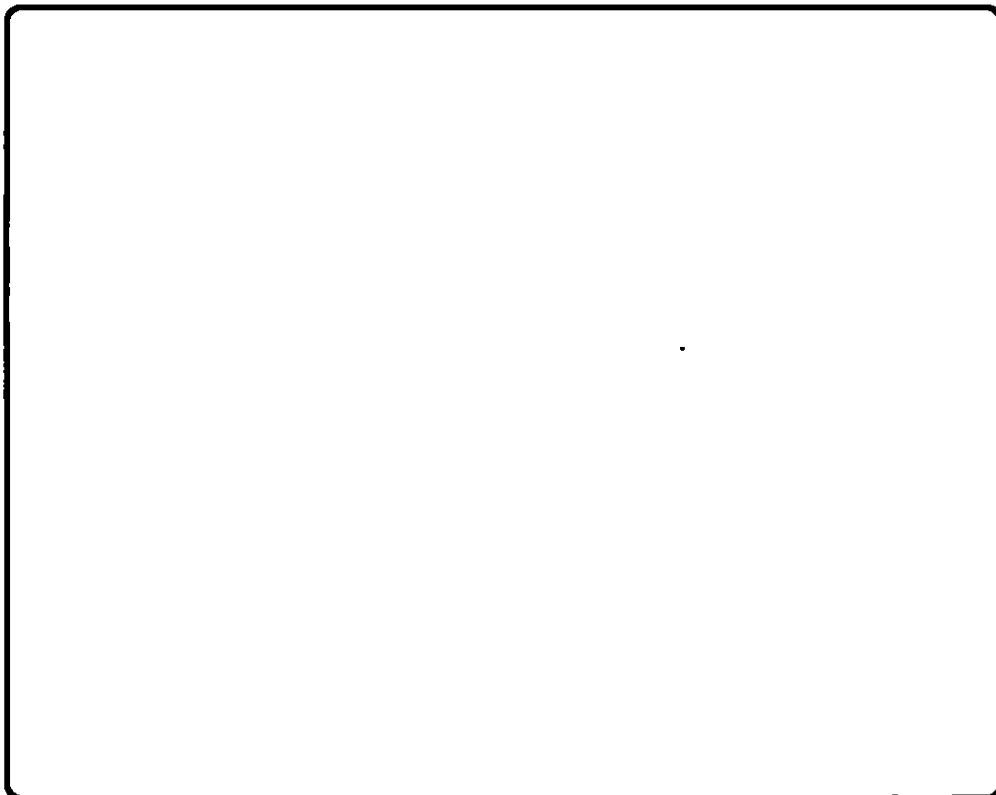
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Informe Búsqueda Preliminar y Publicación con sus traducciones

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LAMARCA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta. Y.P. 10.764



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02000276 00000000 Folios: 68
Fecha (HH): 2002-10-01 16:19:02
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 62,616
FECHA : SEPTIEMBRE 19 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3036794	19/09/2002	13,453,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	\$ 378,000.00

SOM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

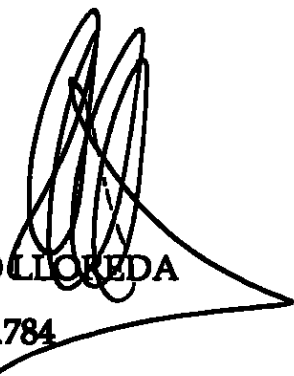
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

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



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 135

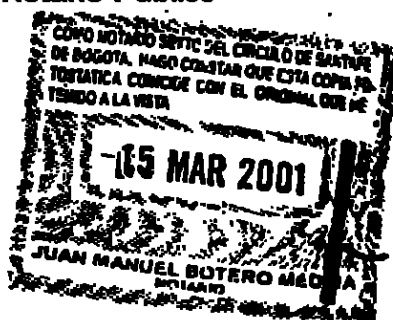
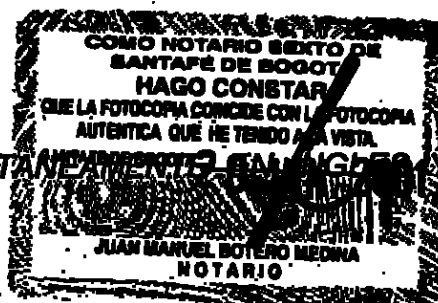
LEGALIZACION de un documento presentado, simultáneamente en inglés y español. PODER de representación legal otorgado a JOSÉ LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA por AstraZeneca Aktiebolag.

Dado y firmado: marzo 23, 2000

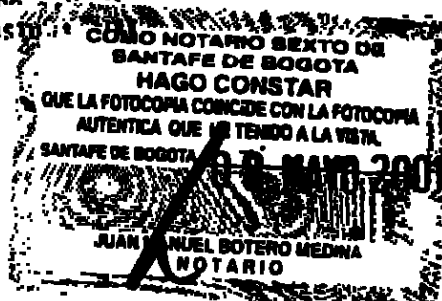
Firmado: Susan Margaret Evans
Director, Jefe de Marcas

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

Firmado: (firma ilegible)
Notario Público



Klara
Klara SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
DES MINISTROS



REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No. D 617801

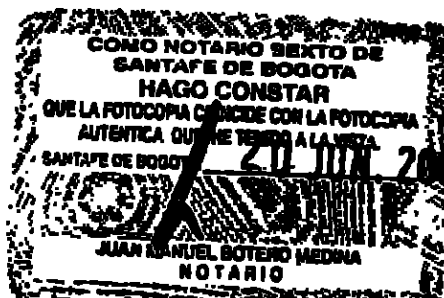
Fecha: mayo 15, 2000

Este documento lleva la firma/sello de

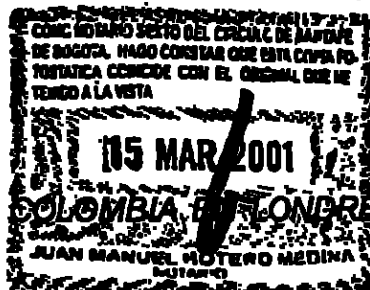
Quien actúa en su condición de **J.B. Hodgson**
Notario Público

Firmado por: **B. Amarteifio**
(firma ilegible)

Principal Secretario de Estado de su Majestad para
Asuntos Extranjeros y del Commonwealth



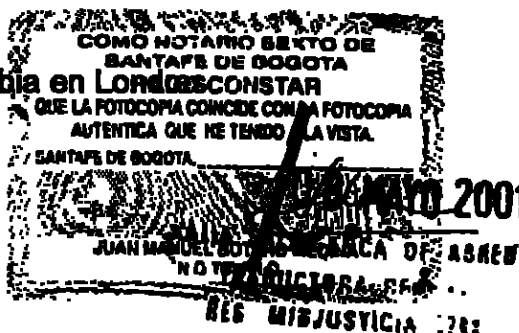
Hay sello en altorrelieve y plano de la Foreign and Commonwealth Office de Londres.



CERTIFICACION DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN LONDRES, EN ESPAÑOL.

Firmado: **Jaime Lozada Perdomo**
Cónsul General

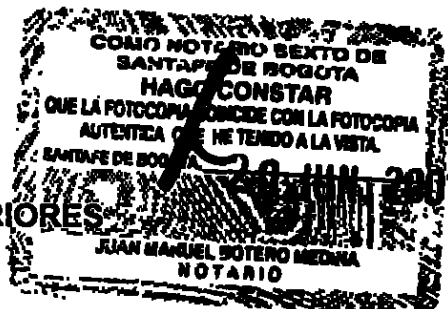
Sello del Consulado General de Colombia en Londres



CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO GENERAL DE
COLOMBIA EN LONDRES.

Firmado: JAIME LOZADA PERDOMO
Cónsul General

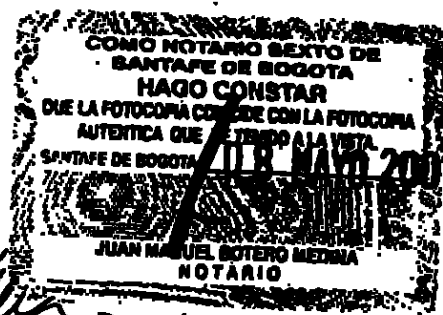
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
SANTA FE DE BOGOTA



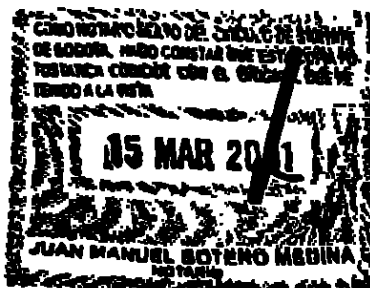
CERTIFICA la firma y el cargo del funcionario consular JAIME LOZADA, bajo el
número 182199 el día junio 14, 2000.

(Firma ilegible)

JEFE DE LEGALIZACIONES
Santafé de Bogotá, D.C.



ANITA SALAMANCA DE AUREO
TRADUCTORA OFICIAL
REC. MINJUSTICIA 2



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
FOLIO 40
RECEPCION DE FIRMAS
DE FUNCIONARIOS INDICADOS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 JUN 19 17:00
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB
 TELEPHONE 020-7637 8893 - TELEFAX 020-7637 5804
 E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados, ante este Despacho,

CERTIFICA

Que, J. B. HODGSON, Notario Público de Macclesfield, Inglaterra, Gran Bretaña, autenticó la firma del Documento precedente y su firma se encuentra certificada por B. AMARTEIFIO, Oficial del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que a su vez se encuentra registrada en este Consulado General.

Que, ASTRAZENECA AKTIEBOLAG, es una Sociedad constituida, organizada y existente en Sodertalje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

Que, SUSAN MARGARET EVANS, en su calidad de Directora de la mencionada Sociedad, debidamente autorizada otorga el Documento precedente, cuya firma se encuentra autenticada por J. B. HODGSON, Notario Público de Macclesfield, Inglaterra, Gran Bretaña.

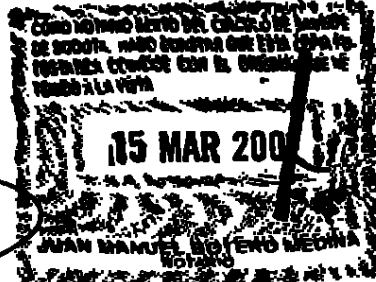
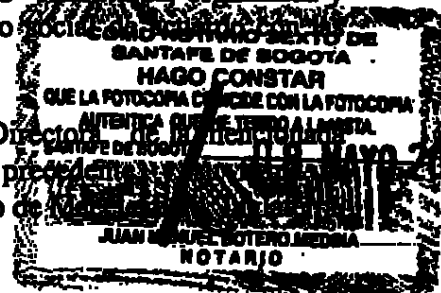
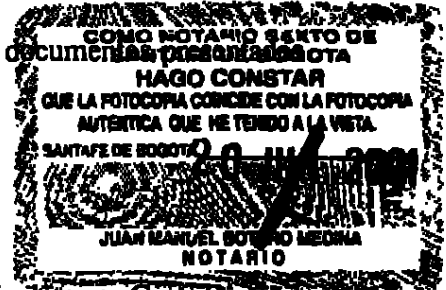
El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los diecisiete (17) días del mes de Mayo de 2000.

Certificación No. 05/0681
 Derechos: US\$ 106,00 CANCELADOS

JAMME LOZADA PERDOMO
 Cónsul General

IH



MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES
 197199
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPEÑA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL T.E.
 2000 JUN 14 P 2:
 JEFE DE LEGALIZACION
 SANTA FE DE BOGOTÁ

Los abajo firmados, AstraZeneca Aktiebolag, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

Sodertalje, Suecia,

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

Los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y pliegos, dando el descargo respectivo; llenar cualquier otro requisito y tomar, en fin, todas las medidas necesarias conducentes al resguardo de nuestros intereses, para que si se produjere oposición, pasando los autos a los tribunales, quedun facultados para comparecer, intervenir, como demandantes o demandados ante los jueces, tribunales, instancias competentes, pudiendo transar, someter a arbitraje, transigir, admitir y apelar, con todas las demás facultades que sean necesarias; y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado el 23 de Marzo de 2000

The undersigned, AstraZeneca Aktiebolag, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

of

Sodertalje, Sweden,

hereby appoint JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which we have the right to take before the said authorities all steps to the said end; to file petitions, declarations, cancellations and administrative injunctions; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, we have the right to pass over to the competent authorities all steps to be taken on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges with full powers to transact, to submit to arbitrators, to desist, to sue, to appeal, in short, with all such further powers as may be necessary. We have hereby declare from now on valid and good the acts and representations and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this 23rd Day of MARCH 2000

S. M. Evans
SUSAN MARGARET EVANS
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América

Estado de

Condado de

A los días del mes de
comparecí personalmente ante mí que soy Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL

Estados Unidos de América

Estado de

Condado de

A los días del mes de
comparecí personalmente ante mí Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América

Estado de

Condado de

Hoy, 23 de Marzo de 2000, compareció Susan Margaret Evans a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Director, Jefe de Marcas de AstraZeneca Aktiebolag

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

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

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America

State of

County of

On this day of 19, personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

come known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America

State of

County of

On this day of personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America

State of

County of

On this 23 day of March, 2000, personally came SUSAN MARGARET EVANS to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the

DIRECTOR, HEAD OF TRADE MARKS of AstraZeneca

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

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation, executed at Sweden, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledged instrument is a true and correct copy of the facts therein contained are true and correct.

Expediente No			No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Este Finca			

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD: **PCT/SE01/00709**

(51) INT. CL.: **C07D 401/06**

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: **01/10/02**

(71) SOLICITANTE: **ASTRAZENECA AB**

(30) PRIORIDAD: **0001209-8**

(72) INVENTOR(ES): **BROWN, William; PLOBECK, Niklas
WALPOLE, Christopher.**

(31) No. DE SOLICITUD:

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: **04-04-2000**

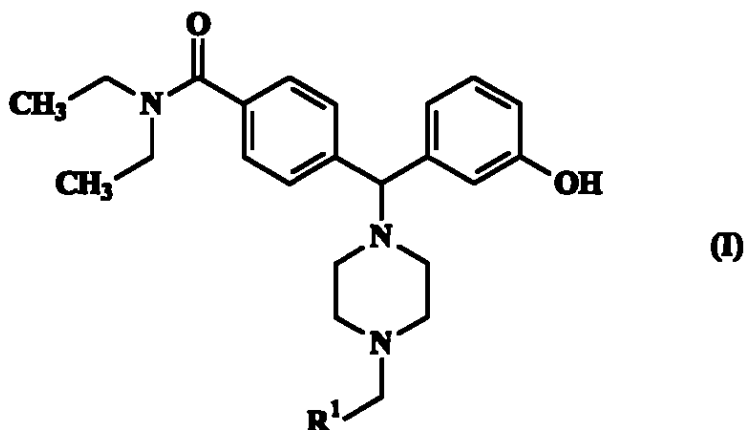
(33) PAÍS: **SE**

(74) REPRESENTANTE
LEGAL: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

(54) TÍTULO:

"DERIVADOS DE HIDROXIFENIL-PIPERAZINIL-METIL-BENZAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR "

(57) RESUMEN:



(57) Resumen: Se revelan y reivindican en la presente solicitud compuestos de fórmula general (I), en donde R^1 se selecciona de cualquiera de piridinil, tienil, furanil, imidazolil y triazolil; en donde cada anillo heteroaromático R^1 puede estar además substituido opcional e independientemente con 1, 2 o 3 substituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 de cadena recta y ramificada, NO_2 , CF_3 , alcoxi C_1-C_6 , cloro, flúor, bromo y yodo, en donde las substituciones sobre el anillo heteroaromático pueden tener lugar en cualquier posición sobre dichos sistema de anillo, como también los enantiomeros separados de los compuestos y las sales y composiciones farmacéuticas que comprenden los novedosos compuestos y su uso en terapia, en particular en el manejo del dolor.

Se retiran folios 11 y 12
para targeta
202047

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 100032-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/SE 01/00709	Fecha de registro internacional (día/mes/año) Marzo 30, 2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) Abril 4 2000
Solicitante AstraZeneca AB et al		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5_ hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/ SE 01/00709
A. CLASIFICACION DE MATERIA		
IPC7: C07D 401/06, C07D 403/06, C07D 405/06, C07D 409/06, C07D 295/155, A61K 31/4523, A61P 25/04, A61P 25/00 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC7: C07D, A61K		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
SE, DK, FI, NO clases como arriba		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 9723466 A1 (ASTRA PHARMA INC.), Julio 3, 1997 (03.07.97), las reivindicaciones, ejemplos, especialmente ejemplo 51 —	1-18
X	J. Med. Chem., Volumen 42, 1999 "Pruebas para Fenómeno Mediado por Receptor Narcótico. 26.1-3 Síntesis y Evaluación Biológica de Diarilmetilpiperazinas y Diarilmetilpiperidinas como Ligandos Receptores Novedosos, No-Peptídicos y Opioides" página 5455 - página 5463 —	1-18
X	WO 9933806 A1 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) Julio 8, 1999 (08.07.99), las reivindicaciones, ejemplos —	1-6,8-17
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular		'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención
'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		'&' documento miembro de la misma familia de patentes
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
Julio 30, 2001	31-07-2001	
Nombre y dirección de correo de ISA Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +468 666 02 86	Funcionario autorizado Solveig Gustavsson /BS Tel. No. +468 782 25 00	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 01/00709

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 9828275 A1 (ASTRA PHARMA INC.), Julio 2, 1998 (02.07.98), las reivindicaciones, ejemplos — —————	1-6,8-17

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 01/00709

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 15-17

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Ver próxima hoja

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**Solicitud Internacional No.
PCT/SE 01/00709**

Las reivindicaciones 15-17 relacionan metodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por métodos de cirugía o de terapia / diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal / Regla 39.1. (iv). Sin embargo, una búsqueda ha sido ejecutada para estas reivindicaciones. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos/composiciones.

48
17

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 01/00709

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9723466 A1	03/07/97	AU 715547 B AU 1216297 A BR 9612204 A CN 1209124 A CZ 9801768 A EP 0915855 A HU 9901304 A IL 124996 D JP 2000502679 T NO 982807 A PL 327403 A SE 9504661 D SK 82298 A TR 9801180 T US 6130222 A	03-02-00 17/07/97 13/07/99 24/02/99 16/09/98 19/05/99 11-02-1993 00/00/00 07/03/00 19/08/98 07/12/98 00/00/00 04/11/98 00/00/00 10/10/00
WO 9933806 A1	08/07/99	AU 2009799 A EP 1049676 A	19/07/99 08/11/00
WO 9828275 A1	02/07/98	AU 5351298 A BR 9714055 A CN 1246111 A CZ 9902199 A EP 0946511 A IL 130535 D NO 993022 A PL 334374 A SE 9604785 D SK 76299 A TR 9901417 T US 6187792 B HU 0000610 A SE 9702535 D	17/07/98 09/05/00 01/03/00 17/11/99 06/10/99 00/00/00 20/08/99 28/02/00 00/00/00 08/11/99 00/00/00 13/02/01 28/09/00 00/00/00

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

49
18

Applicant's or agent's file reference 100032-1 WO	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.
International application No. PCT/SE 01/00709	International filing date (day/month/year) 30 March 2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 4 April 2000
Applicant AstraZeneca AB et al		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 34.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 401/06, C07D 403/06, C07D 405/06, C07D 409/06, C07D 295/155,
A61K 31/4523, A61P 25/04, A61P 25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9723466 A1 (ASTRA PHARMA INC.), 3 July 1997 (03.07.97), the claims, examples, especially example 51 --	1-18
X	J. Med. Chem., Volume 42, 1999, Xiaoyan Zhang et al, "Probes for Narcotic Receptor Mediated Phenomena. 26.1-3 Synthesis and Biological Evaluation of Diarylmethylpiperazines and Diarylmethylpiperidines as Novel, Nonpeptidic & Opioid Receptor Ligands" page 5455 - page 5463 --	1-18
X	WO 9933806 A1 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.), 8 July 1999 (08.07.99), the claims, examples --	1-6,8-17

☒ I further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 July 2001

Date of mailing of the international search report

31-07-2001

Name and mailing address of the ISA:

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson/BS
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 01/00709

24
20

C. (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9828275 A1 (ASTRA PHARMA INC.), 2 July 1998 (02.07.98), the claims, examples -----	1-6,8-17

22
21**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15-17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Claims 15-17 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

02/07/01

International application No.
PCT/SE 01/00709

24
23

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	9723466	A1	03/07/97	AU	715547 B	03/02/00
				AU	1216297 A	17/07/97
				BR	9612204 A	13/07/99
				CN	1209124 A	24/02/99
				CZ	9801768 A	16/09/98
				EP	0915855 A	19/05/99
				HU	9901304 A	30/08/99
				IL	124996 D	00/00/00
				JP	2000502679 T	07/03/00
				NO	982807 A	19/08/98
				PL	327403 A	07/12/98
				SE	9504661 D	00/00/00
				SK	82298 A	04/11/98
				TR	9801180 T	00/00/00
				US	6130222 A	10/10/00
WO	9933806	A1	08/07/99	AU	2009799 A	19/07/99
				EP	1049676 A	08/11/00
WO	9828275	A1	02/07/98	AU	5351298 A	17/07/98
				BR	9714055 A	09/05/00
				CN	1246111 A	01/03/00
				CZ	9902199 A	17/11/99
				EP	0946511 A	06/10/99
				IL	130535 D	00/00/00
				NO	993022 A	20/08/99
				PL	334374 A	28/02/00
				SE	9604785 D	00/00/00
				SK	76299 A	08/11/99
				TR	9901417 T	00/00/00
				US	6187792 B	13/02/01
				HU	0000610 A	28/09/00
				SE	9702535 D	00/00/00

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Octubre 11 de 2001 (11.10.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 01/74805 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 401/06, 403/06, 405/06, 409/06, 295/155, A61K 31/4523, A61P 25/04, 25/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE01/00709

(22) Fecha de Registro Internacional: Marzo 30 de 2001 (03.30.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0001209-6 Abril 4 de 2000 (04.04.2000) SE

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto (Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB (SE/SE); S-151 85 Södertälje (SE)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BROWN, William (CA/CA); AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Quebec H4S 1Z9 (CA). FLOBECK, Niklas (SE/CA). AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Quebec H4S 1Z9 (CA). WALPOLE, Christopher (GB/CA); AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Quebec H4S 1Z9 (CA).

(74) Agentes: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

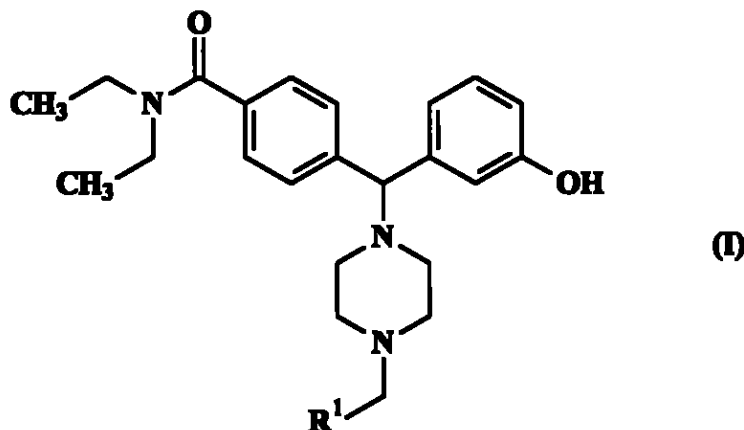
(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eurafrática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Gúlas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE HIDROXIFENIL-PIPERAZINIL-METIL-BENZAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR"



(57) Resumen: Se revelan y reivindican en la presente solicitud compuestos de fórmula general (I), en donde R¹ se selecciona de cualquiera de piridinil, tienil, furanil, imidazolil y triazolil; en donde cada anillo heteroaromático R¹ puede estar además substituido opcional e independientemente con 1, 2 o 3 substituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆ de cadena recta y ramificada, NO₂, CF₃, alcoxi C₁-C₆, cloro, flúor, bromo y yodo, en donde las substituciones sobre el anillo heteroaromático pueden tener lugar en cualquier posición sobre dichos sistema de anillo, como también los enantiómeros separados de los compuestos y las sales y composiciones farmacéuticas que comprenden los novedosos compuestos y su uso en terapia, en particular en el manejo del dolor.

AstraZeneca
C-100032-1Pc8
26
25

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 October 2001 (11.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/74805 A1

(51) International Patent Classification: C07D 401/06,
403/06, 405/06, 409/06, 295/155, A61K 31/4523, A61P
25/04, 25/00

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number: PCT/SE01/00709

(22) International Filing Date: 30 March 2001 (30.03.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0001209-6 4 April 2000 (04.04.2000) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TI, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

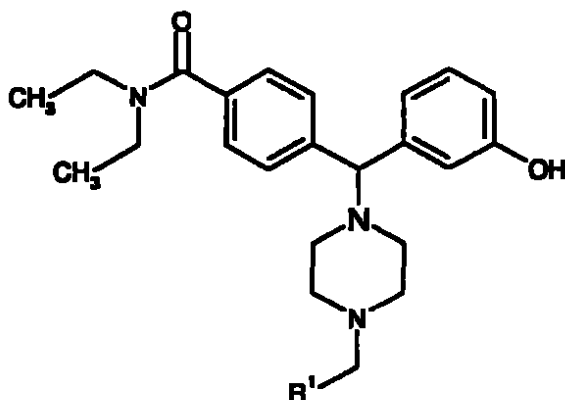
(75) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, William
[CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Fred-
erick-Banting, St. Laurent, Quebec H4S 1Z9 (CA).
PLOBECK, Niklas [SE/CA]; AstraZeneca R & D
Montreal, 7171 Fredrick-Banting, St. Laurent, Quebec
H4S 1Z9 (CA). WALPOLE, Christopher [GB/CA];
AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St.
Laurent, Quebec H4S 1Z9 (CA).

Published:

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

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

(54) Title: HYDROXYPHENYL-PIPERAZINYL-METHYL-BENZAMIDE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF PAIN



(I)

(57) Abstract: Compounds of general formula (I), where R¹ is selected from any one of pyridinyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, and triazolyl; where each R¹ heteroaromatic ring may optionally and independently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from straight and branched C₁-C₄ alkyl, NO₂, CF₃, C₁-C₄ alkoxy, chloro, fluoro, bromo, and iodo. The substitutions on the heteroaromatic ring may take place in any position on said ring systems; are disclosed and claimed in the present application, as well as separate enantiomers of the compounds and salts and pharmaceutical compositions comprising the novel compounds and their use in therapy, in particular in the management of pain.

WO 01/74805 A1

27
26

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100032-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/SE01/00709	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30.03.2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.04.2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D 401/06, C07D 403/06, C07D 405/06, C07D 409/06, C07D 295/155, A61K 31/4523, A61P 25/04, A61P 25/00		
Solicitante AstraZeneca AB et al		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u> 5 </u> páginas, incluyendo la carátula. ☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☒ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 12.10.2001	Fecha de terminación de este reporte 09.07.2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: Patent-och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Facsimile No. 08-667 72 88	Funcionario autorizado Solveig Gustavsson/BS Teléfono No.08-782 25 00

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

- ☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente
- ☐ la descripción:
 Páginas _____ , según se presentaron originalmente
 Páginas _____ , presentadas con la demanda
 Páginas _____ , registradas con la _____
 carta de _____
- ☐ las reivindicaciones:
 Páginas _____ , según se presentaron originalmente
 Páginas _____ , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19
 Páginas _____ , presentadas con la demanda
 Páginas _____ , presentadas con la carta _____
 de _____
- ☐ los dibujos:
 Páginas _____ , según se presentaron originalmente
 Páginas _____ , presentadas con la demanda
 Páginas _____ , presentadas con la carta _____
 de _____
- ☐ la secuencia que enumera parte de la especificación:
 Páginas _____ , según se presentaron originalmente
 Páginas _____ , presentadas con la demanda
 Páginas _____ , registradas con la carta _____
 de _____

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este informe como "registradas originalmente" y se anexas a este informe ya que no contienen enmiendas (Norma 70.16 y 70.17).

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este informe.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL		Solicitud internacional No.PCT/UB01/00709	
V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación			
1. Afirmación			
Novedad (N)	Reivindicaciones	1-14, 18	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-14, 18	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-14, 18	SI
	Reivindicaciones		NO
2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)			
Los siguientes documentos son citados en el reporte de búsqueda:			
D1) WO 9723466 A1			
D2) J. Med. Chem., Vol. 42, 1999, p5455-5463.			
D3) WO 9933806 A1			
D4) WO 9828275 A1			
Documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano.			
Las reivindicaciones 1-6 y 8-14 se refiere a una selección de compuestos, que están incluidos en la fórmula general en las reivindicaciones 1 a 3 del documento D1. Los compuestos de los documentos citados también tienen la misma aplicación que los compuestos de la presente solicitud.			
Sin embargo, no hay compuestos ejemplificados en el documento citado como los de las presentes reivindicaciones.			
El solicitante no ha mostrado que los compuestos de acuerdo con las presentes reivindicaciones tengan efectos ventajosos comparados con los compuestos cercanamente relacionados de D1.			
Por lo tanto, se considera que las reivindicaciones 1-6 y 8-14 tienen novedad, pero carecen de nivel inventivo.			
Los intermediarios cercanamente relacionados con el compuesto intermediario de la reivindicación 18 son conocidos especialmente a partir de D1 (ver ejemplo 51) y D4 (ver página 55). El compuesto de D1 solamente difiere en que la piperazina no está protegida pero sin embargo, este es el caso en los compuestos cercanamente relacionados de D4 con un grupo piperidina en lugar de una piperazina.			
El proceso de la reivindicación 7 se refiere solamente a las simples etapas de reacción de la desprotección y la alquilación.			
Así, se considera que el intermediario de la reivindicación 18 como también el proceso de la reivindicación 7 tienen novedad pero carecen de nivel inventivo.			

24
30

VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional.
--

Ser hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la cuestión de si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

En la reivindicación 1 en la definición de R1, la numeración de los posibles grupos, se empieza con (ii) en lugar de (i). Este también es el caso en la descripción.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100032-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/SE01/00709	International filing date (day/month/year) 30.03.2001	Priority date (day/month/year) 04.04.2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC7 C07D 401/06, C07D 403/06, C07D 405/06, C07D 409/06, C07D 295/155, A61K 31/4523, A61P 25/04, A61P 25/00		
Applicant AstraZeneca AB et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12.10.2001	Date of completion of this report 09.07.2002
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-667 72 88 Telex 17978 PATOREG-S	Authorized officer Solveig Gustavsson/BS Telephone No. 08-782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE01/00709

Basis of the report

With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement) under article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheet/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2 (c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE01/00709

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 15-17

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 15-17

relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE01/00709

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-14, 18</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	<u>1-14, 18</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-14, 18</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The following documents are cited in the search report:

D1) WO 9723466 A1

D2) J. Med. Chem., Vol.42, 1999, p 5455-5463.

D3) WO 9933806 A1

D4) WO 9828275 A1

Document D1 is considered to be the closest related prior art.

Claims 1-6 and 8-14 relate to a selection of compounds, which compounds are included in the general formula in claims 1 to 3 of document D1. The compounds of the cited documents also have the same use as the compounds of the present application.

However, no compounds according to the present claims are exemplified in the cited document.

The applicant has not shown that the compounds according to the present claims have advantageous effects compared to the closely related compounds of D1.

Therefore, claims 1-6 and 8-14 are considered to have novelty, but to lack inventive step.

Intermediates closely related to the intermediate compound of claim 18 are known especially from D1 (see example 51) and D4 (see page 55). The compound of D1 differs only in that the piperazine is not protected but this is however the case in the closely related compounds of D4 with a piperidine-group instead of a piperazine.

The process of claim 7 relates only to simple reaction-steps of deprotection and alkylation.

Thus, the intermediate of claim 18 as well as the process of claim 7 are considered to have novelty but to lack inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

35 47
36
International application No.

PCT/SE01/00709

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

In claim 1 in the definition of R^1 the numbering of the possible groups is started with (ii) instead of (i). This is also the case in the description.

**DERIVADOS DE HIDROXIFENIL-PIPERAZINIL-METIL-BENZAMIDA PARA
EL TRATAMIENTO DEL DOLOR**

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD

Se revelan y reivindican en la presente solicitud compuestos de fórmula general (I), en donde R^1 se selecciona de cualquiera de piridinil, tienil, furanil, imidazolil y triazolil; en donde cada anillo heteroaromático R^1 puede estar además substituido opcional e independientemente con 1, 2 o 3 substituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 de cadena recta y ramificada, NO_2 , CF_3 , alcoxi C_1-C_6 , cloro, flúor, bromo y yodo, en donde las substituciones sobre el anillo heteroaromático pueden tener lugar en cualquier posición sobre dichos sistema de anillo, como también los enantiomeros separados de los compuestos y las sales y composiciones farmacéuticas que comprenden los novedosos compuestos y su uso en terapia, en particular en el manejo del dolor.

DERIVADOS HIDROXIFENIL-PIPERAZINIL-METIL-BENZAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, a un proceso para su preparación, a su uso y a las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos novedosos. Los compuestos novedosos son útiles en la terapéutica, y en particular en el tratamiento del dolor.

Antecedentes de la Invención y Estado Anterior de la Técnica

Se ha identificado el receptor δ como un receptor que desempeña un papel en muchas funciones corporales tales como en los sistemas circulatorio y del dolor. Los ligandos del receptor δ pueden por lo tanto encontrar un uso potencial como analgésicos, y/o como agentes antihipertensores. Los ligandos del receptor δ han demostrado también poseer actividades inmunomodulatorias.

La identificación de por lo menos tres diferentes poblaciones de receptores opiáceos (μ , δ y κ) se encuentra bien establecida en la actualidad, y todos los tres están presentes en los dos sistemas nerviosos -central y periférico- de muchas especies entre las que se incluye el hombre. En diversos modelos de experimentación en animales, se ha observado analgesia cuando se activa uno ó más de dichos receptores.

Con pocas excepciones, los ligandos δ opiáceos selectivos actualmente disponibles son de naturaleza peptídica y resultan inapropiados para su administración por rutas sistémicas. Un ejemplo de un δ -agonista no peptídico es el compuesto SNC80 (*Bilsky E.J et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273(1), pp. 359-366 (1995)). Existe, sin embargo, la necesidad de contar con agonistas selectivos de los

receptores δ que no solamente exhiban una mejorada selectividad, sino también un mejorado perfil de efectos secundarios.

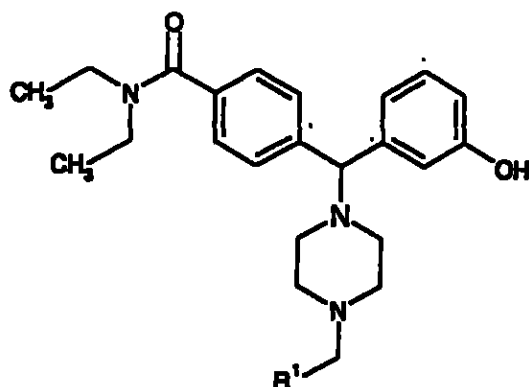
Por consiguiente, el problema fundamental que pretende resolver la presente invención es el de suministrar nuevos analgésicos con mejorados efectos analgésicos pero que a la vez exhiban un mejorado perfil de efectos secundarios frente a los agonistas ya existentes, y que adicionalmente, exhiban una mejorada eficacia sistémica.

Los analgésicos existentes o identificados en el estado anterior de la técnica presentan muchas desventajas en cuanto que exhiben una pobre farmacocinética y no son analgésicos cuando se administran por rutas sistémicas. Además, se ha documentado que los compuestos δ -agonistas preferidos, descritos en el estado anterior de la técnica, exhiben significativos efectos convulsivos cuando se administran sistémicamente.

Hemos encontrado ahora que ciertos compuestos no específicamente revelados, pero incluidos dentro del alcance de la patente mundial WO 97/23466, exhiben, de manera sorprendente, mejoradas propiedades δ -agonistas y mejorada potencia *in vivo*.

Descripción de la invención

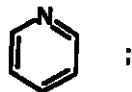
Los novedosos compuestos acordes con la presente invención se definen por la fórmula I:



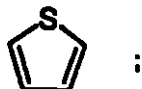
en donde

R^1 se selecciona del grupo conformado por

(ii) piridinil



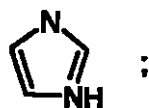
(iii) tienil



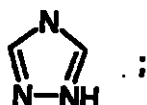
(iv) furanil



(v) imidazolil



(il) triazolil



en donde cada anillo heteroaromático R^1 puede, opcionalmente e independientemente, ir adicionalmente sustituido 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. Las sustituciones en el anillo heteroaromático pueden tener lugar en cualquier posición de dichos sistemas anulares;

Una práctica preferida de la presente invención es un compuesto acorde con la fórmula estructural I en donde R^1 corresponde a lo previamente definido y cada anillo fenílico R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 pueden de manera independiente ir adicionalmente sustituidos con un grupo metil.

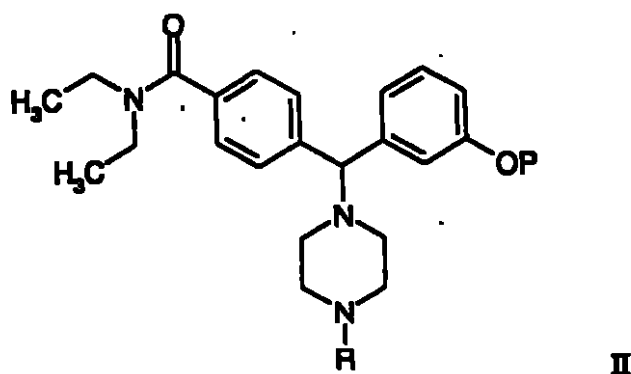
Una práctica más preferida de la presente invención es un compuesto acorde con la fórmula estructural I en donde R^1 es piridinil, tienil ó furanil.

Caen también dentro del alcance de la presente invención, los enantiómeros separados y las sales de los compuestos de fórmula I, incluyendo las sales de los enantiómeros.

La separación de mezclas racémicas para obtener los enantiómeros separados es bien conocida en este campo de la técnica y puede efectuarse, por ejemplo, mediante separación en una apropiada columna de cromatografía quiral. La preparación de las sales también es bien conocida en este campo de la industria, y pueden realizarse, por ejemplo, por mezcla de un compuesto de fórmula I en un solvente apropiado con el ácido donador de protones apropiado y el aislamiento por medios estándares en este campo de la técnica. Entre las sales de los compuestos de fórmula I se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables como también las sales farmacéuticamente no aceptables.

Cuando el ó los anillos heteroaromáticos se encuentran sustituidos, los sustituyentes preferidos se seleccionan entre CF_3 , metil, yodo, bromo, fluoro y cloro.

El paso de reacción clave ilustrado en el Esquema I, *vide infra*, se lleva a cabo por reacción de un compuesto intermediario de fórmula general II



en donde R es un grupo protector de N tal como Boc ó CBz, y P es un grupo protector de O tal como TBS ó Me, compuesto intermediario el cual es primero N-desprotegido y luego alquilado usando ya sea,

- i) un compuesto de fórmula general $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-X}$, en donde R^1 corresponde a lo previamente definido, y X es halógeno, preferiblemente bromuro, y una apropiada base, ó
- ii) un compuesto de fórmula general R-CHO , en donde R corresponde a

lo previamente definido, y un apropiado agente reductor para producir así los compuestos de general fórmula I, después de una O-desprotección.

Entre las bases apropiadas de uso en el paso i) de alquilación standard, se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstas, trietilamina y carbonato de potasio.

Entre los agentes reductores apropiados de uso en el paso ii) de reducción standard, se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, el cianoborohidruro de sodio y el triacetoxiborohidruro de sodio.

Los compuestos novedosos de la presente invención son útiles en la terapéutica, especialmente en el tratamiento de diversos estados de dolor tales como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor causado por cáncer, dolor causado por artritis reumatoide, migraña, dolor visceral, etc. Esta lista no deberá considerarse exhaustiva.

Los compuestos de la presente invención son útiles como inmunomoduladores, especialmente en enfermedades autoinmunes como por ejemplo la artritis, en injertos de piel, transplantes de órganos y necesidades quirúrgicas similares, en enfermedades del colágeno, diversidad de alergias, como también como agentes anti-tumorales y agentes antivirales.

Los compuestos de la presente invención son útiles en aquellos estados patológicos en donde está presente la degeneración o disfunción de los receptores opiáceos, o en los estados implicados en dicho paradigma. Aquí se puede incluir el uso de versiones isotópicamente marcadas de los compuestos de la presente invención en técnicas de diagnóstico y aplicaciones en el campo de las imágenes diagnósticas tales como la tomografía de emisión de positrones (PET, sigla en inglés).

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la

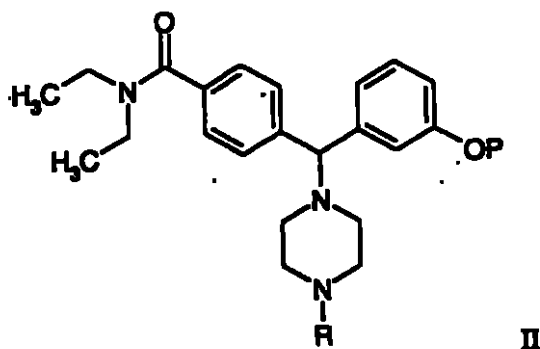
diarrea, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, diversas enfermedades mentales, tos, edema pulmonar, diversos desórdenes gastrointestinales, lesiones de la columna vertebral y adicción a drogas, incluyendo el tratamiento del abuso de alcohol, nicotina, opiáceos y de otras drogas, y para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso simpático, por ejemplo, la hipertensión.

Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes analgésicos de uso durante la anestesia general y los cuidados monitoreados de la anestesia. Con frecuencia se usan combinaciones de agentes con diferentes propiedades con el fin de lograr un equilibrio en los efectos requeridos para mantener el estado anestésico (v.g., amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Se incluyen en tales combinaciones anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares y opiáceos.

Cae también dentro del alcance de la presente invención el uso de cualquiera de los compuestos acordes con la fórmula I, ya definida, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones patológicas antes mencionadas.

Un aspecto adicional de la presente invención es un método de tratamiento de un sujeto que sufra cualquiera de las condiciones antes mencionadas, método consistente en la administración de una cantidad eficaz de un compuesto acorde con la fórmula I a un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

Un aspecto más de la presente invención son los intermediarios de fórmula general II,

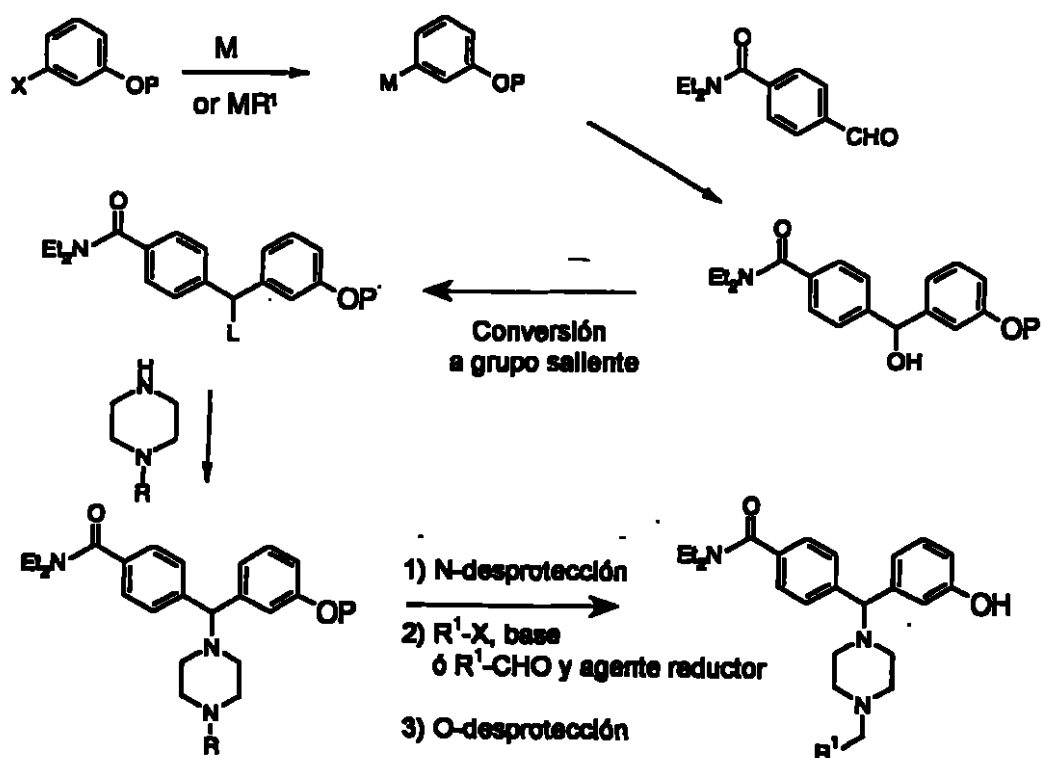


en donde R es un grupo protector de N tal como Boc ó CBz, y P es un grupo protector de O tal como TBS ó Me.

Métodos de preparación

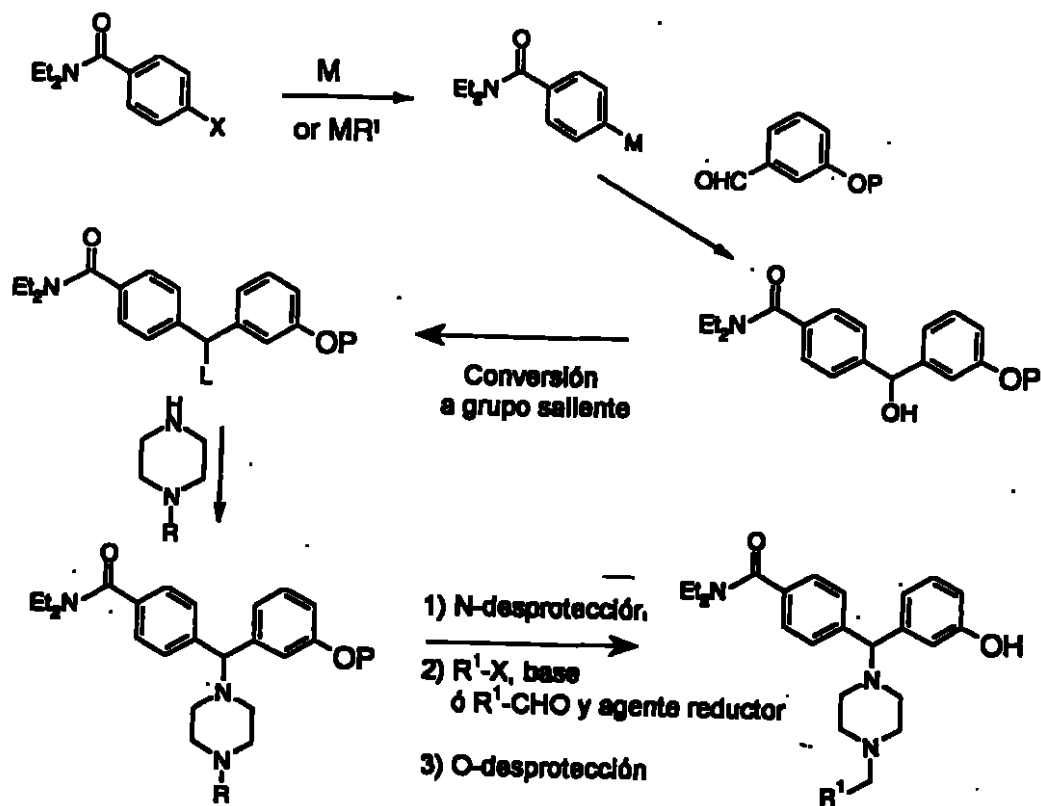
Los compuestos acordes con la presente invención pueden prepararse siguiendo cualquiera de los procedimientos descritos en los Esquemas I, II, III y IV presentados a continuación. Procedimientos similares se encuentran descritos en *J. March, Advanced Orgánica Chemistry, 4th Edition, John Wiley and sons (1992)*; Katritsky, A.R., *Lan, X. Chem. Soc. Rev.*, pp. 363-373 (1994), citados aquí a manera de solo referencia.

ESQUEMA I



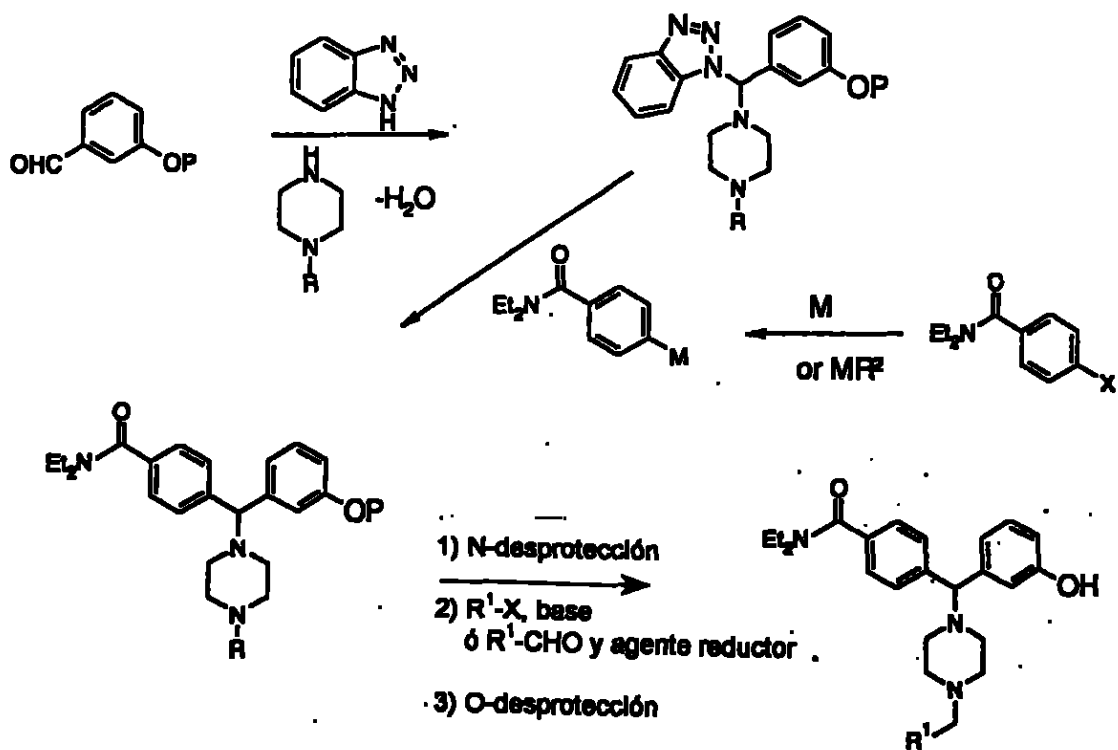
R = grupo protector tal como Boc, CBz
P = grupo protector tal como TBs ó Me
M = Li, Mg, Zn
X = Br, I
L = Cl, Br, OMs, OTs, I
R¹ = definido en la fórmula (I)

ESQUEMA II

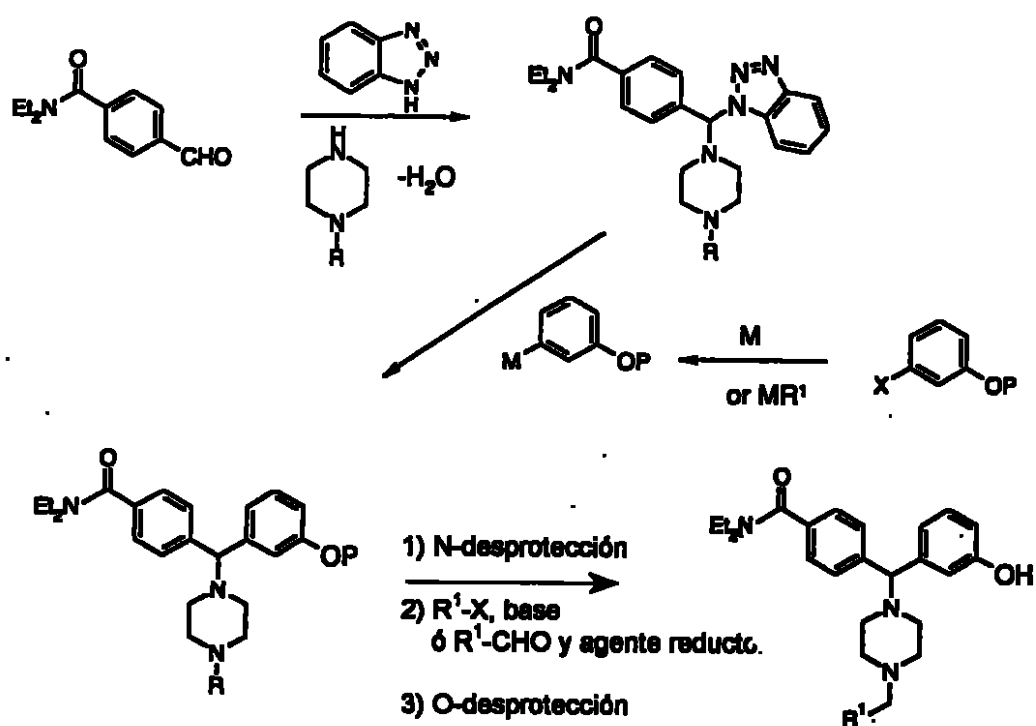


R = grupo protector tal como Boc, CBz
 P = grupo protector tal como TBs ó Me
 M = Li, Mg, Zn
 X = Br, I
 L = Cl, Br, OMs, OTs, I
 R¹ = definido en la fórmula (I)

ESQUEMA III



R = grupo protector tal como Boc, CBz
P = grupo protector tal como TBs ó Me
M = Li, Mg, Zn
X = Br, I
L = Cl, Br, OMs, OTs, I
 R^1 = definido en la fórmula (I)

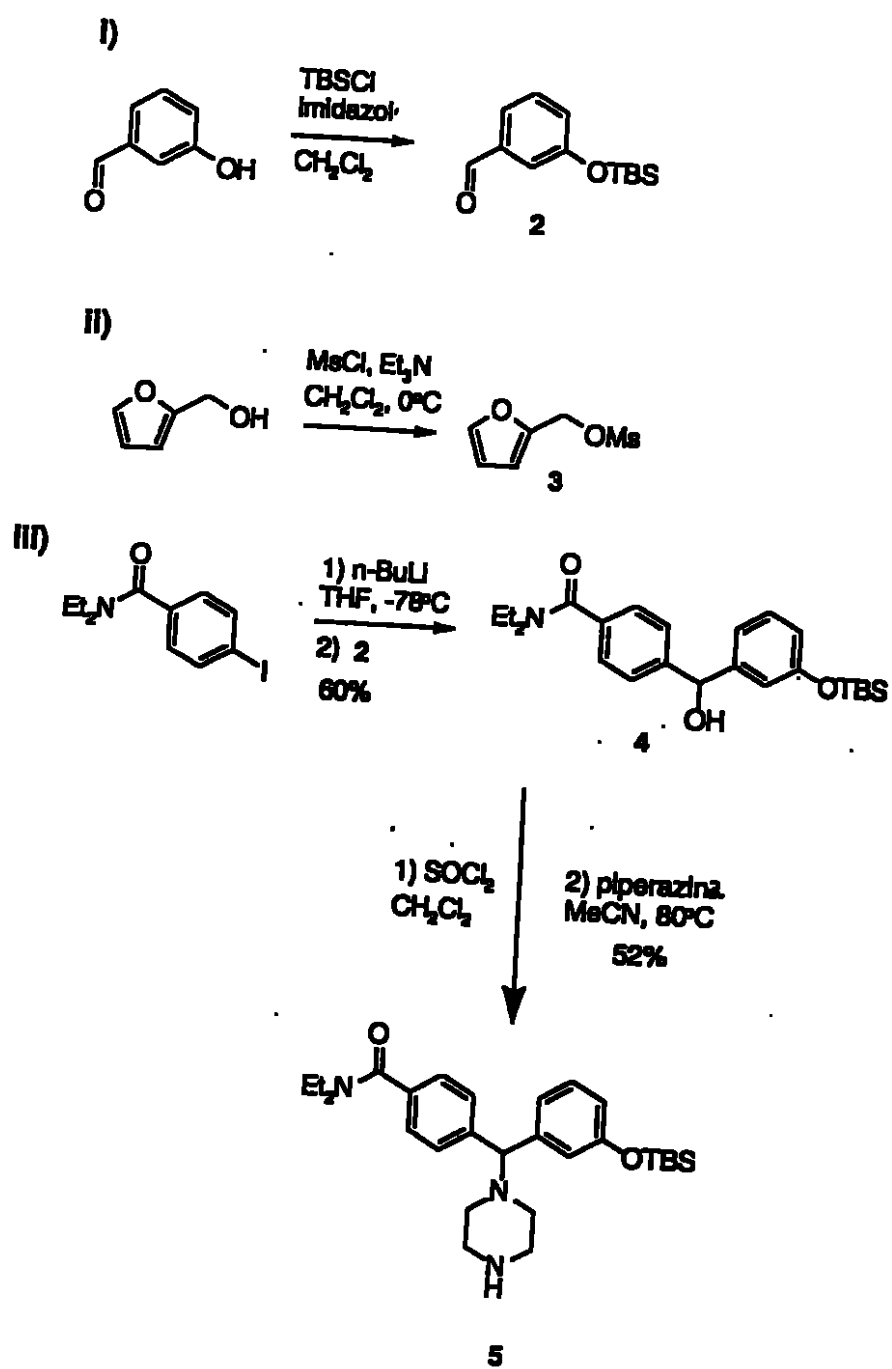
ESQUEMA IV

R = grupo protector tal como Boc, CBz
P = grupo protector tal como TBs ó Me
M = Li, Mg, Zn
X = Br, I
L = Cl, Br, OMs, OTs, I
R¹ = definido en la fórmula (I)

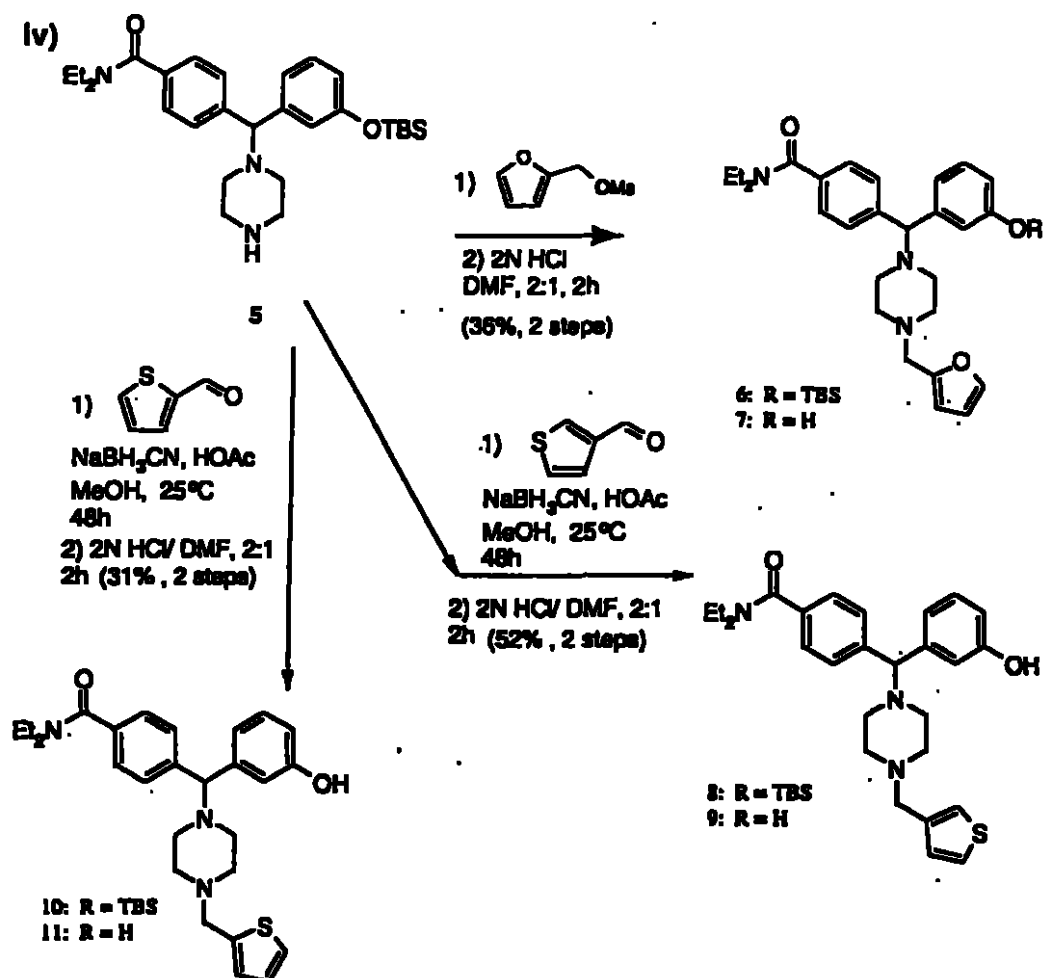
EJEMPLOS

La invención se describirá ahora con mayor detalle a través de los siguientes Ejemplos, los cuales no tienen el propósito de limitar el alcance de la presente invención.

Esquema 1



Esquema 1 (continuación)



[2 steps = 2 pasos]

Ejemplo 1

Preparación de *N,N*-dietil-4-[[4-(2-furilmetil)-1-piperazinil](3-hidroxifenil)metil]benzamida (compuesto 7)

(i) Preparación de 3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]benzaldehido (compuesto 2)

Se disolvió 3-hidroxibenzaldehido (10 g, 82 mmol) en DMF (50 mL) con imidazol (12 g, 180 mmol) y *t*-butildimetilsilil cloruro (13 g, 90 mmol), y se agitó a 25 °C durante 12 h. El trabajo normal de laboratorio de purificación en medio acuoso y la cromatografía en sílica permitió finalmente la obtención del compuesto 2 (18 g, 93%).

MS (EI) *m/e* 236,179,151.

(ii) Preparación de 4-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil](hidroxi)-metil]-*N,N*-dietilbenzamida (compuesto 4)

Se disolvió *N,N*-dietil-4-yodobenzamida (3,0 g, 10 mmol) en THF (100 mL) y se enfrió a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó luego *n*-BuLi (7,7 mL, solución 1,3 M en hexano, 10 mmol) gota a gota durante 10 min a una temperatura entre -65° y -78 °C. El compuesto 2, preparado en el paso precedente, (1,9 g, 8,0 mmol) se agregó gota a gota disuelto en THF (2 mL). Después de 30 min se agregó NH₄Cl (aq.). Luego de la concentración *al vacío*, la extracción con EtOAc / agua, el secado (MgSO₄) y la evaporación de la fase orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en sílica para producir así el compuesto 4 (2,0 g, 60%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 0,9 - 1,2 (m, 6H), 2,6 (s, 1H), 3,0-3,5 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 6,55-7,25 (m, 8H).

(iii) Preparación de 4-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil](1-piperazinil)metil]-*N,N*-dietilbenzamida (compuesto 5)

El compuesto 4 preparado en el paso previo (2,0 g, 4,8 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 seco (50 mL) y se trató con SOCl_2 (0,38 mL, 5,2 mmol) a una temperatura entre 0 y 25 °C durante 30 min, el solvente se evaporó *al vacío*. El residuo se disolvió en MeCN (50 mL) y se hizo reaccionar con piperazina (1,6 g, 19 mmol) a 80 °C durante 12 h. La concentración *al vacío* y la cromatografía en sílica permitieron la obtención del compuesto 5 (1,2 g, 52%).

RMN ^1H (amina, CDCl_3) δ = 1,0, 1,1 (2m, 6H), 2,2 - 2,4 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 3,15, 3,45 (2m, 4H), 4,10 (s, 1H), 6,58 - 7,38 (m, 8H).

(iv) 4-((3-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)fenil)[4-(2-furilmetil)-1-piperazinil]metil)-*N,N*-dietilbenzamida (compuesto 6)

El 2-furilmetanol (compuesto 3, preparado como se ilustra en el Esquema I) (0,29 mL, 3,3 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL) con trietilamina (1,0 mL, 7,4 mmol). Se agregó metanosulfonilcloruro (0,26 mL, 3,4 mmol) a 0 °C y la solución se agitó 15 min a 0 °C antes de agregar el compuesto 5 preparado en el paso anterior (0,81 g, 1,7 mmol). La reacción se agitó 48 h a 25 °C antes de que la concentración *al vacío* y la cromatografía en sílica permitieran finalmente la obtención del compuesto 6 (0,40 g, 42%).

(v) Preparación de *N,N*-dietil-4-[[4-(2-furilmetil)-1-piperazinil](3-hidroxifenil)metil]benzamida (compuesto 7)

El compuesto 6 preparado en el paso anterior, se trató con DMF/ HCl 2N, 1:2 durante 1 h a 25 °C. La concentración y la cromatografía de fase reversa permitieron finalmente la obtención del compuesto del título 7 (0,26 g, 54%), a manera de la ditrifluoroacetato sal.

MS (ES) 448,24 (MH⁺ monoisot.).

IR (2x TFA, NaCl): 3232, 1674, 1599, 1457, 1288, 1199, 1134 (cm^{-1}).

RMN ^1H (2x TFA, CDCl_3) δ = 1,1, 1,2 (2m, 6H), 2,5-3,6 (m, 13H), 4,21 (s, 2H), 4,28 (s, 1H), 6,44-7,50 (m, 11H).

Ejemplo 2

Preparación de *N,N*-dietil-4-[(3-hidroxifenil)][4-(2-tienilmetil)-1-piperazinil]metil}benzamida, sal ditrifluoroacetato (compuesto 11)

Este compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo liv y Iv a partir del compuesto 5 preparado en el Ejemplo liii, con lo cual se obtuvo el compuesto del título, 11, después de una purificación por cromatografía de fase reversa y posterior extracción (CH_2Cl_2 / $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{aq})$), a manera de una base (28 mg, 31 %).

MS (ES) 464,10 (MH+ monoisot.).

IR (2x TFA, NaCl) :3393, 3180, 1672, 1607, 1457,1289, 1199, 1133 (cm^{-1}).

RMN ^1H (2x HCl, CDCl_3) δ = 1,1, 1,3 (m, 6H), 2,4-3,6 (m, 13H), 4,27 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 6,64-7,45 (m, 11H).

Ejemplo 3

Preparación de *N,N*-dietil-4-[(3-hidroxifenil)][4-(3-tienilmetil)-1-piperazinil]metil}benzamida, sal diclorhidrato (compuesto 9)

Este compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo liv y Iv a partir del compuesto 5 preparado en el Ejemplo liii, con lo cual se obtuvo el compuesto del título, 9, después de una purificación por cromatografía de fase reversa y posterior extracción (CH_2Cl_2 / $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{aq})$), a manera de una base (29 mg, 52 %). El tratamiento con HCl (aq.) permitió la obtención de la sal diclorhidrato.

MS (ES) 464,08 (MH+ monoisot.).

IR (2x HCl, NaCl): 3393, 3180, 1607, 1457, 1289 (cm^{-1}).

RMN ^1H (2x HCl, CDCl_3) δ = 1,1, 1,2 (m, 6H), 1,6-2,2 (m, 8H), 3,1-4,4 (m, 5H), 4,30 (s, 2H), 5,0 (s, 1H), 6,8 -7,9 (m, 11H).

Composiciones Farmacéuticas

Los compuestos novedosos acordes con la presente invención pueden administrarse por vía oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular o mediante inyección en las articulaciones.

Las rutas de administración preferidas son la oral, la intravenosa o la intramuscular.

La dosificación dependerá de la ruta de administración, la severidad de la enfermedad, edad y peso corporal del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico tratante en el momento de determinar el régimen y nivel individual de dosificación que resulte más apropiado para un paciente en particular.

En la preparación de las composiciones farmacéuticas basadas en los compuestos de la presente invención, se pueden utilizar vehículos portadores inertes, farmacéuticamente aceptables, los cuales pueden ser sólidos ó líquidos. Entre las preparaciones en formas sólidas se incluyen los polvos, tabletas, granulados dispersibles, cápsulas, sobres, y los supositorios.

Un portador sólido puede tratarse de una o más sustancias las cuales pueden también actuar como diluentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, aglutinantes, ó agentes desintegrantes de tabletas. Pueden también tratarse de un material de encapsulación.

En el caso de los polvos, el vehículo portador es un sólido finamente dividido el cual se mezclará con el ingrediente activo finamente dividido. En las tabletas, el ingrediente activo se mezcla con el vehículo portador en apropiadas proporciones y con las propiedades de aglomeración necesarias para luego compactar dicha mezcla en la forma y tamaño deseadas.

Para preparar composiciones en forma de supositorios, se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, y luego se dispersa el ingrediente activo dentro de dicha mezcla, por ejemplo, por agitación. La mezcla fundida homogénea luego se vierte en moldes del tamaño adecuado y se deja enfriar y solidificar.

Entre los vehículos portadores apropiados se encuentran el carbonato de magnesio, el estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectinas, dextrina, almidón, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares.

Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, acetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glucaptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonate), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, trietilyoduro, benzatina, clorprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, las sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y zinc. Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la presente invención se encuentran: yodato, perclorato, y tetrafluoroborato. Entre las sales farmacéuticamente aceptables preferidas se incluyen las sales clorhidrato, sulfato, y bitartrato. Particularmente preferidas son las sales sulfato y clorhidrato.

Con el término composición se pretende incluir la formulación del ingrediente activo con material de encapsulación a manera de vehículo

portador con lo cual se proporciona una cápsula en la cual el ingrediente activo (con ó sin otros vehículos portadores) va rodeado por un vehículo portador el cual entra en asociación con éste. Similarmente, también se incluyen los sobres.

Las tabletas, polvos, sobres, y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas apropiadas para administración oral.

Entre las composiciones líquidas se incluyen las soluciones, suspensiones, y las emulsiones. Las soluciones acuosas ó en agua-propilenglicol, estériles, de los compuestos activos pueden mencionarse como ejemplo de preparaciones líquidas apropiadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas pueden también formularse en solución en forma de soluciones acuosas de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas para administración oral pueden prepararse mediante la disolución del ingrediente activo en agua y agregando luego los apropiados colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes, y agentes espesantes, según sea deseado. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden prepararse por dispersión del ingrediente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes suspensores conocidos en el campo de la formulación farmacéutica.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas se encuentran en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la composición se divide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas de ingrediente activo. La forma de dosificación unitaria puede tratarse de una preparación envasada o empacada, en donde el envase/empaque contiene cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, tabletas, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede también encontrarse en forma de cápsula, sobre, ó tableta, ó puede ir empacada de modo que haya cierto número de formas empacadas o envasadas.

EVALUACION BIOLOGICA

Modelo In Vitro

Cultivo de Células

- A. Se sembraron células humanas 293S las cuales expresan los receptores humanos clonados μ , δ y κ , y la resistencia a la neomicina, en una suspensión a 37 °C y presencia de 5% de CO₂ en recipientes con agitación que contenían FBS al 10% en DMEM libre de calcio, BCS al 5%, Pluronic F-68 al 0,1%, y 600 μ g/mL de geneticina.
- B. Se pesaron cerebros de ratón y rata y se lavaron en PBS (que contenía EDTA 2,5 mM, pH 7,4) enfriada con hielo. Los cerebros se homogeneizaron con un polytron durante 15 seg (ratón) ó durante 30 seg (rata) en buffer para lisis enfriado en hielo (Tris 50 mM, pH 7,0, EDTA 2,5 mM, a lo cual se le agregó fluoruro de fenilmetilsulfonilo justo antes de su uso hasta una concentración de 0,5 mM partiendo de un stock 0,5 M en DMSO:etanol).

Preparación de las membranas

Las células se peletizaron y se volvieron a suspender en el buffer de lisis (Tris 50 mM, pH 7,0, EDTA 2,5 mM, a lo cual se le agregó PMSF justo antes de su uso hasta una concentración de 0,5 mM partiendo de un stock 0,1 M en etanol), se incubaron en hielo durante 15 min, y luego se homogeneizaron con un polytron durante 30 seg. La suspensión se centrifugó a 100 g (máx) durante 10 min a 4 °C. El sobrenadante se recuperó sobre hielo y los pellets se volvieron a suspender y centrifugar de la forma antes descrita. Los sobrenadantes provenientes de ambas centrifugaciones se combinaron y se centrifugaron a 46 000 g (máx) durante 30 min. Los pellets obtenidos se volvieron a suspender en buffer Tris enfriado (Tris/Cl 50 mM, pH 7,0) y nuevamente se centrifugaron. Los

pellets finales se volvieron a suspender en el buffer para membranas (50 mM de Tris, 0,32 M de sacarosa, pH 7,0). Se tomaron alícuotas (de 1 mL) en tubos de polipropileno y se congelaron en hielo seco/etanol y se conservaron a -70°C hasta el momento de su uso. Las concentraciones de proteína se determinaron a través de un ensayo de Lowry modificado con dodecilsulfato de sodio.

Ensayos de ligamiento

Las membranas se descongelaron a 37°C , se enfriaron en hielo, se pasaron 3 veces a través de una aguja de calibre 25, y se diluyeron en el buffer de ligamiento (50 mM de Tris, 3 mM de MgCl_2 , 1 mg/mL de BSA (Sigma A-7888), pH 7,4, lo cual se conservó a 4°C después de la filtración a través de un filtro de $0,22\ \mu$, y a lo cual se le había agregado recientemente 5 $\mu\text{g/mL}$ de aprotinina, 10 μM de bestatina, 10 μM de diprotina A, sin DTT). Se agregaron alícuotas de 100 μL a tubos de polipropileno de 12x75 mm enfriados con hielo que contenían 100 μL del radioligando apropiado y 100 μL de compuesto de prueba a diversas concentraciones. Se determinó el Ligamiento Total (TB) y el ligamiento No Específico (NS) en ausencia y presencia de naloxona 10 μM , respectivamente. Los tubos se agitaron con vórtice y se incubaron a 25°C durante 60-75 min, después de lo cual se filtró y lavó rápidamente al vacío con aprox. 12 mL/tubo de buffer de lavado enfriado en hielo (50 mM de Tris, pH 7,0, 3 mM de MgCl_2) a través de filtros GF/B (Whatman) pre-empapados durante por lo menos 2 h en polietilenimina al 0,1%. Se midió luego la radioactividad (dpm) retenida en los filtros usando un contador de rayos beta después de empapar los filtros durante por lo menos 12 h en miniviales que contenían 6-7 mL de fluido de centelleo. En caso de que el ensayo se monte en una placa de microvaloración de 96 orificios profundos, la filtración se realiza en unifiltros (unidades filtrantes) de 96 lugares de filtración, pre-empapados con PEI, los cuales se lavan con 3 x 1 mL de buffer de lavado, y se secan en un horno a 55°C durante 2 h. Se realiza luego el conteo en las placas de filtración usando un TopCount (Packard) después de la adición de 50 μL de fluido de centelleo MS-20/orificio.

Ensayos Funcionales

La actividad agonista de los compuestos se midió por determinación del grado en el cual el complejo receptores - compuestos activa el ligamiento de la GTP a las proteínas G a las cuales se acoplan los receptores. En el ensayo de ligamiento de GTP, la GTP[γ]³⁵S se combina con los compuestos y membranas de ligamiento provenientes de las células HEK-2935 expresantes de receptores opiáceos clonados humanos o provenientes de los cerebros homogeneizados de rata y ratón. Los agonistas estimulan el ligamiento de la GTP[γ]³⁵S en estas membranas. La CE₅₀ y valores E_{máx} de los compuestos se determinan a partir de curvas dosis-respuesta. Se efectúan corrimientos a la derecha de las curva dosis-respuesta mediados por el delta-antagonista (antagonista del receptor delta) naltrindol a fin de verificar que la actividad agonista se encuentra mediada por los receptores delta.

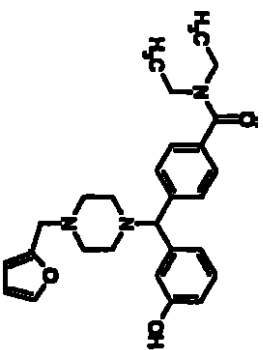
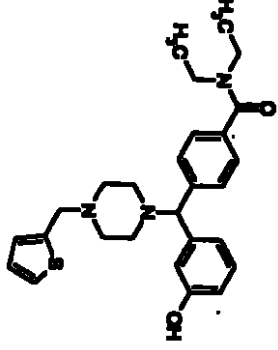
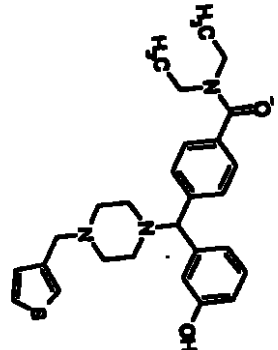
Análisis de los datos

El ligamiento específico (SB) se calculó como la resta de TB - NS, y el SB en presencia de diversos compuestos de prueba se expresó como porcentaje del SB del control. Se calcularon los valores de la CI₅₀ y el coeficiente de Hill (n_H) para los ligandos, referido al desplazamiento del radioligando específicamente ligado, usando gráficas logit ó programas de ajuste de curvas tales como Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot, ó ReceptorFit. Los valores de K_i se calcularon a partir de la ecuación de Cheng-Prussoff. Se reportan los valores promedio S.E.M. (mediana del error estándar) de la CI₅₀, K_i y n_H para los ligandos sometidos a prueba en por lo menos tres curvas de desplazamiento. Los datos biológicos se encuentran tabulados en la siguiente página, Tabla 1.

8

59

Tabla 1: Datos Biológicos

Ej. #	ESTRUCTURA MOLECULAR	HDELTA	HDELTA		CEREBRO DE RATA		CEREBRO DE RATON	
			CE ₅₀	% Em _{ax}	CE ₅₀	% Em _{ax}	CE ₅₀	% Em _{ax}
1		0,381	0,21	94,84	1,25	130,09	2,6	112,93
2		0,357	0,24	104,62	0,79	120,37	1,16	117,56
3		0,338	0,15	114,45	0,93	128,08	1	122,03

Experimentos de saturación de receptores

Se determinaron los valores K_D de radioligandos realizando ensayos de ligamiento en las membranas celulares usando los apropiados radioligandos a concentraciones que variaban de 0,2 a 5 veces la K_D estimada (hasta 10 veces, si las cantidades de radioligando requeridas lo permiten). El ligamiento específico del radioligando se expresó en pmol/mg de proteína de membrana. Los valores de K_D y $B_{\max}$ de los experimentos individuales se obtuvieron a partir de ajustes no lineales del radioligando específicamente ligado (B) versus nM del radioligando libre), de acuerdo a un modelo de un solo sitio.

DETERMINACION DE LA MECANO-ALODINIA USANDO LA PRUEBA DE VON FREY

La prueba se ejecutó entre las 08:00 y 16:0 horas usando el método descrito por Chaplan et al. (1994). Las ratas se colocaron en jaulas de Plexiglas encima de una malla de alambre que permitía el acceso a sus garras, y se dejaron habituar al ambiente durante 10-15 mm. El área de prueba fue la porción media plantar de las patas traseras, evitando aquellas porciones plantares menos sensibles. La garra se tocó con una serie de 8 pelos Von Frey con una dureza logarítmicamente incrementada (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51, y 15,14 gramos; Stoelting, Ill, USA). El pelo de von Frey se aplicó desde abajo del piso de la malla de alambre, en forma perpendicular a la superficie plantar, con suficiente fuerza para causar un ligero combamiento de la garra, y se sostuvo durante aproximadamente 6-8 segundos. Se registraba como respuesta positiva el hecho de que la garra fuera rápidamente retirada. El estremecimiento del animal inmediatamente después de la remoción del pelo también se consideró como respuesta positiva. La deambulación se consideró como una respuesta ambigua, y en tales casos, el estímulo tenía que repetirse.

PROTOCOLO DE LA PRUEBA

Los animales se sometieron a prueba cumplido el día postoperatorio 1 en

el grupo tratado con FCA. El umbral del retiro 50% se determinó usando el método de Dixon, hacia arriba/hacia abajo (1980). La prueba comenzó con el pelo de 2,04 g, en la mitad de la serie. Los estímulos se proporcionaron de manera consecutiva, ya sea de manera ascendente o descendente. En ausencia de una respuesta de retiro de la pata ante el pelo inicialmente seleccionado, se utilizaba un estímulo más fuerte; y si había retiro de la pata, se escogía el siguiente estímulo más débil. El cálculo óptimo del umbral por este método exige 6 respuestas en la inmediata vecindad del umbral 50%, y el conteo de tales 6 respuestas comenzó cuando ocurría el primer cambio en la respuesta, v.g., el umbral que fue primeramente cruzado. En aquellos casos en donde los umbrales caían por fuera del rango de estímulos, se asignaron valores de 15,14 (sensibilidad normal) ó 0,41 (máximamente alodínico), respectivamente. El patrón resultante de respuestas positivas y negativas se tabuló usando la convención, X = no retiro; 0 = retiro, y el umbral de retiro 50% se interpoló usando la fórmula:

$$\text{Umbral 50\% g} = 10^{(Xf + k\delta)} / 10\,000$$

en donde xf = valor del último pelo von Frey usado (unidades log); k = valor tabular (tomado de Chaplan et al., (1994)) para el patrón de respuestas positivas / negativas; y δ , diferencia promedio entre los estímulos (unidades log). En el presente caso, $\delta = 0,224$.

Los umbrales de von Frey se convirtieron a porcentaje de efecto máximo posible (% MPE, sigla en inglés), según Chaplan et al., 1994. Se usó la siguiente ecuación para calcular el % MPE:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{Umbral de tratados con la droga (g)} - \text{umbral de alodinia (g)}}{\text{Umbral de Control (g)} - \text{umbral de alodinia (g)}} \times 100$$

ADMINISTRACION DE LA SUSTANCIA DE PRUEBA

Las ratas se inyectaron (subcutánea, intraperitonea, intravenosa u

oralmente) con una sustancia de prueba antes de la prueba de von Frey, el tiempo entre la administración del compuesto de prueba y la prueba de von Frey variaba dependiendo de la naturaleza del compuesto de prueba.

PRUEBA DE WRITHING

El ácido acético causa contracciones abdominales cuando se administra intraperitonealmente en ratones. Estos estirarán sus cuerpos en un patrón típico. Al administrar drogas analgésicas, tal movimiento característico se observa con mucha menor frecuencia y la droga seleccionada que lo disminuya será una excelente candidata a ser analgésica.

Un reflejo completo y típico de Writhing se considera únicamente cuando están presentes los siguientes elementos: el animal no se encuentra en movimiento; la porción inferior de la espalda se encuentra ligeramente deprimida (bajada); el aspecto plantar de ambas garras es observable. En este ensayo, los compuestos de la presente invención demuestran una significativa inhibición de las respuestas de Writhing después de la dosificación oral de 1-100 $\mu\text{mol/kg}$.

(i) Preparación de las soluciones

Acido acético (AcOH): 120 μL de ácido acético se agregan a 19,88 mL de agua destilada para obtener un volumen final de 20 mL con una concentración final de 0,6% de AcOH. La solución luego se mezcla (en remolino) y se alista para inyección.

Compuesto (droga): Cada compuesto se prepara y disuelve en el vehículo más apropiado acorde con los procedimientos estándares.

(ii) Administración de las soluciones

El compuesto (droga) se administra por vía oral, intraperitoneal (i.p.),

subcutánea (s.c.) ó intravenosa (i.v.)) a una dosis de 10 mL/kg (tomando en cuenta el peso corporal promedio de los ratones) 20, 30 ó 40 minutos (según la clase de compuesto y sus características) antes de la prueba. Si el compuesto se administra centralmente: Intraventricularmente (i.c.v.) ó intratecalmente (i.t.), debe administrarse un volumen de 5 μ L.

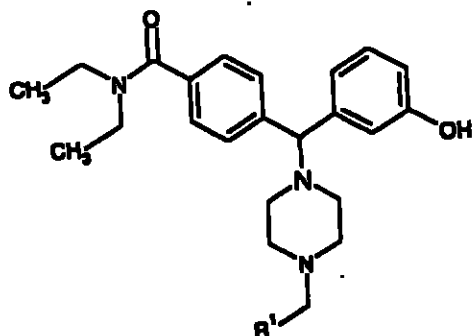
El AcOH se administra intraperitonealmente (i.p) en dos sitios a dosis de 10 mL/kg (tomando en cuenta el peso corporal promedio de los ratones) inmediatamente antes de la prueba.

(iii) Prueba

El animal (ratón) se observa durante un período de 20 minutos y el número de eventos reflejos (reflejo de Writhing) se anota y compila al final del experimento. Los ratones se mantienen en jaulas tipo “caja de zapatos” con cama. Se observa usualmente un total de 4 ratones al mismo tiempo: uno de control y tres con dosis de la droga.

Reivindicaciones

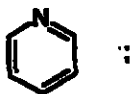
1. Un compuesto de fórmula I



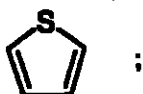
en donde

R^1 se selecciona de un grupo conformado por:

(ii) piridinil



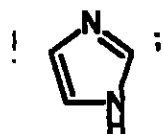
(iii) tienil



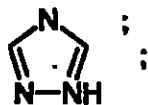
(iv) furanil



(v) imidazolil

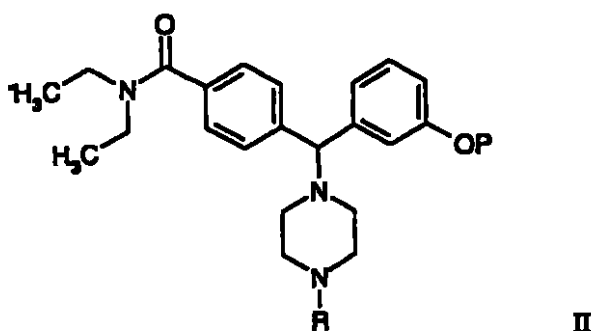


(il) triazolil



en donde cada anillo heteroaromático R^1 puede independientemente ir adicionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre alquíl 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 entre sus enantiómeros y las sales de éstos.

2. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1, en donde cada anillo heteroaromático R^1 puede independientemente ir adicionalmente sustituido 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 R^1 fenílico y cada anillo heteroaromático R^1 puede independientemente ir adicionalmente sustituido 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 las Reivindicaciones 1 ó 2, seleccionado de un grupo conformado por: *N,N*-dietil-4-[[4-(2-furilmetil)-1-piperazinil](3-hidroxifenil)metil]benzamida; *N,N*-dietil-4-[(3-hidroxifenil)[4-(2-tienilmetil)-1-piperazinil]metil]benzamida; y *N,N*-dietil-4-[(3-hidroxifenil)[4-(3-tienilmetil)-1-piperazinil]metil]benzamida;
6. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en forma de una de sus sales clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, tartrato, ditrifluoroacetato ó citrato.
7. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula general II



en donde R es un grupo protector de N, y P es un grupo protector de O tal como TBS ó Me, compuesto intermediario el cual es primero N-desprotegido y luego alquilado usando ya sea:

- i) un compuesto de fórmula general R^1-CH_2-X , en donde R^1 corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1 y X es halógeno, y una apropiada base, ó
- ii) a compuesto de fórmula general $R-CHO$, en donde R^1 corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1, y un apropiado agente reductor,

para obtener compuestos de fórmula general 1, después de una O-desprotección.

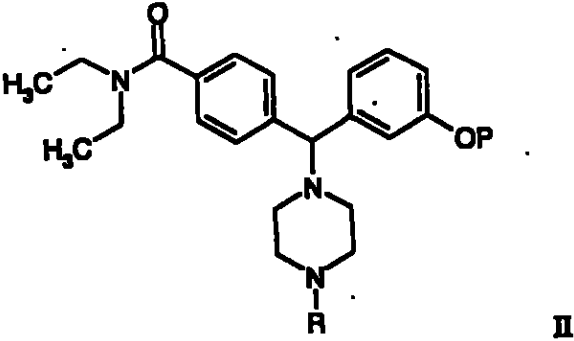
- 8. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1 de uso en terapia.
- 9. Un compuesto acorde con la Reivindicación 8, en donde la terapia es el manejo del dolor.
- 10. Un compuesto acorde con la Reivindicación 8, en donde la terapia se dirige a los desórdenes gastrointestinales.
- 11. Un compuesto acorde con la Reivindicación 8, en donde la terapia se dirige a las lesiones de la columna vertebral.
- 12. Un compuesto acorde con la Reivindicación 8, en donde la terapia se dirige a los desórdenes del sistema nervioso simpático.
- 13. El uso de un compuesto acorde con la fórmula 1 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 farmacológica y 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 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 R es un grupo protector de N tal como Boc ó CBz, y P es un grupo protector de O tal como TBS ó Me.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRÁMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 37
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fec Radicación : 00000276 00000000 Folios: 68

Fecha (AMB): 2002-10-01 16:19:22

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAC

Dependencia: ESD2 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

folios 70-71
extracts. llz Junio 02/2004.



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Jose Antonio Lloreda
Apoderado
Astrazeneca AB

Oficio N° 07217

ASUNTO:	Radicación N°	02-88278
	Solicitud Internacional	PCT/SE01/00708
	Fecha inicio fase nacional	04/11/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	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, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

05 SET. 2002