

Señor

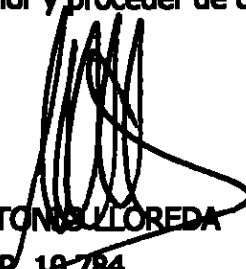
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invencion en Fase Nacional PCT para "N-OXIDOS DE DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO PRO-FARMACOS ANTAGONISTAS DE RECEPTOR NK1".-Clase C07D 213/76.- Expediente numero 03-000 965.-

- 1 Me refiero a mi Solicitud de Patente de 9 de Enero de 2003
- 2 Por medio del presente me permito manifestar a usted que en ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperacion en materia de Patentes PCT, el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado al momento de su presentación en Fase Nacional, quedando con 9 reivindicaciones
- Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invencion y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada
- 3 Por consiguiente anexo me permito presentar copia del capitulo reivindicatorio correspondiente a la solicitud de la referencia, que consta de 13 reivindicaciones, tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional, junto con su traduccion
- 4 Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad

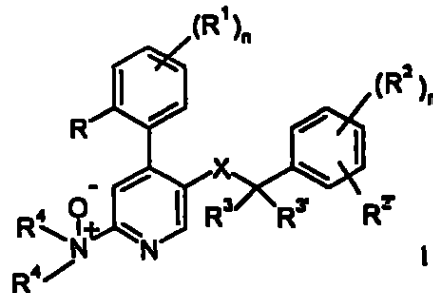
Señor Superintendente,


JOSE ANTONIO LLOREDA
T P 10784
Código 231

- 36 -

Claims

1 Compounds of the general formula



5 wherein

R is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl,

R¹ is hydrogen or halogen, orR and R¹ may be together with the ring carbon atoms to which they are attached
-CH=CH-CH=CH-,10 R² and R² are independently from each other hydrogen, halogen, trifluoromethyl, lower
alkoxy or cyano, orR² and R² may be together -CH=CH-CH=CH-, optionally substituted by one or two
substituents selected from lower alkyl or lower alkoxy;R³, R³ are independently from each other hydrogen, lower alkyl or cycloalkyl,15 R⁴, R⁴ are independently from each other -(CH₂)_mOR⁶ or lower alkyl,

or

R⁴ and R⁴ form together with the N-atom to which they are attached a cyclic tertiary amine
of the group20 R³ is hydrogen, hydroxy, lower alkyl, -lower alkoxy, -(CH₂)_mOH, -COOR³,
-CON(R³)₂, -N(R³)CO-lower alkyl or -C(O)R³,

- 37 -

- R^6 is hydrogen, lower alkyl or phenyl,
 X is $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-(CH_2)_mO-$ or $-O(CH_2)_m-$,
 n is 0, 1, 2, 3 or 4, and
 m is 1, 2 or 3,

5 and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof

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

3 A compound according to claim 2, which is

- 4-[5-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4-o-tolyl-pyridin-2-yl]-4-oxy-
 piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester,
 10 5'-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4'-o-tolyl-1-oxy-3,4,5,6-
 tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carboxylic acid ethyl ester,
 (RS)-6-[3-(acetyl-methyl-amino)-1-oxo-pyrrolidin-1-yl]-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-
 benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-
 15 nicotinamide monohydrate,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -4-oxy-thiomorpholin-4-yl)-N-
 methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(4-formyl-1-oxy-piperazin-1-yl)-N-methyl-4-o-
 tolyl-nicotinamide,
 20 N-methyl-N-(2-methyl-naphthalen-1-ylmethyl)-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-
 nicotinamide,
 N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-N-naphthalen-1-ylmethyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(2-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl)-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-
 nicotinamide,
 25 N-(2-methoxy-benzyl)-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(5-chloro-2-methoxy-benzyl)-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-
 nicotinamide,
 N-(2-chloro-5-methoxy-benzyl)-N-methyl-6-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-N-pentafluorophenylmethyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 30 N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-N-naphthalen-2-ylmethyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-[2-methoxy-5-(5-trifluoromethyl-tetrazol-1-yl)-benzyl]-N-methyl-6-(4-oxy-
 morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(1,4-dimethoxy-naphthalen-2-ylmethyl)-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-

- 38 -

tolyl-nicotinamide or

5'-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4'-o-tolyl-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carboxylic acid

4 A compound according to claim 1, wherein λ is $-N(R^6)C(O)-$ and R^6 is hydrogen
5 or methyl

5 A compound according to claim 4, which is

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-
10 pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-
isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4'-(2-chloro-phenyl)-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
[1,2']bipyridinyl-5'-yl]-N-methyl-isobutyramide,

15 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(6-oxy-dimethylamino-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-N-
methyl-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-oxy-dimethylamino-
pyridin-3-yl]-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-1-(4-hydroxy-1-oxy-4'-o-tolyl-3,4,5,6-tetrahydro-
20 2H [1,2']bipyridinyl-5'-yl)-N-methyl-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-[(2-hydroxy-ethyl)-1-oxy-methyl-amino]-4-o-
tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,

(R)-2-(3,5-bis trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3-hydroxy-1-oxy-pyrrolidin-1-yl)-4-o-
tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,

25 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-
pyridin-3-yl]-acetamide,

2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-
yl]- acetamide or

2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-
30 pyridin-3-yl]- acetamide

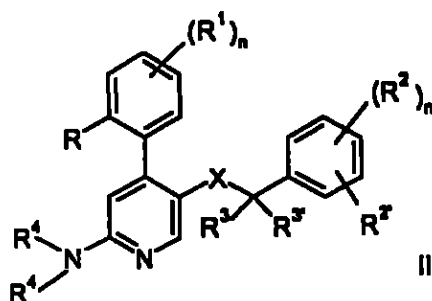
6 A medicament containing one or more compounds of formula I as claimed in any
one of claims 1-5 and pharmaceutically acceptable excipients

- 39 -

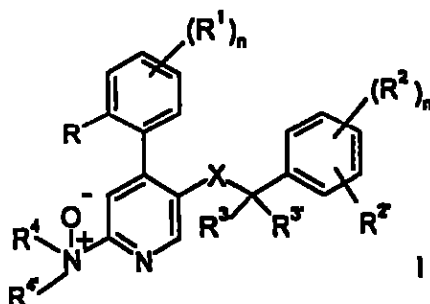
7 A medicament according to claim 6 for the treatment of diseases related to NK-1 receptor antagonists

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

5 oxidizing a compound of formula



with a suitable oxidizing agent to give a compound of formula



wherein the substituents have the significances given in claim I and
 10 if desired, converting the compound obtained into a pharmaceutically acceptable acid addition salt

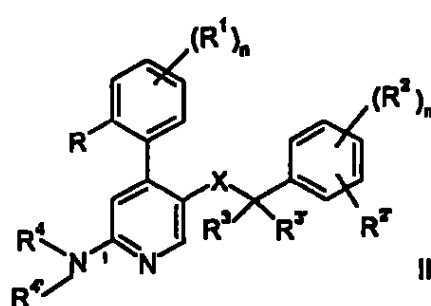
9 A compound of formula I according to any one of claims 1-5, whenever prepared by a process as claimed in claim 8 or by an equivalent method

10 The use of a compound of formula I in any one of claims 1-5 for the treatment of
 15 diseases related to NK-1 receptor antagonists

11 The use of a compound of formula I in any one of claims 1-5 for the manufacture of medicaments containing one or more compounds of formula I for the treatment of diseases related to NK-1 receptor antagonists

12 The use of a compound of formula I in any one of claims 1-5 as prodrug for a
 20 parent compound of formula

- 40 -

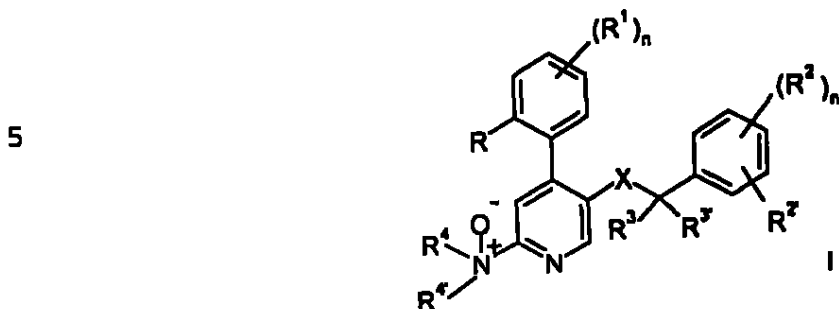


wherein the definitions are given in claim 1

13 The invention as hereinbefore described

Reivindicaciones

1 Compuestos de la fórmula general

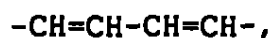


en donde

R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior,
10 halógeno o trifluorometilo,

R¹ es hidrógeno o halógeno, o

R y R¹ pueden estar juntos con los átomos de carbono del
anillo a los que están unidos



15 R² y R² son independientemente uno del otro hidrógeno,
halógeno, trifluorometilo, alcoxilo inferior o ciano,
o

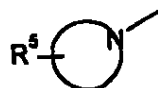
R² y R² pueden estar juntos $-CH=CH-CH=CH-$, sustituido
opcionalmente con uno o dos sustituyentes selecciona-
20 dos de alquilo inferior o alcoxilo inferior,

R³, R³ son independientemente uno del otro hidrógeno,
alquilo inferior o cicloalquilo,

R⁴, R⁴ son independientemente uno del otro $-(CH_2)_nOR^6$ o
alquilo inferior,

25 o

R⁴ y R⁴ forman juntos con el átomo de N al que están uni-
dos una amina terciaria ciclica del grupo



R^5 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, -alcoxilo inferior, $-(CH_2)_mOH$, $-COOR^3$, $-CON(R^3)_2$, $-N(R^3)CO$ -alquilo inferior o $-C(O)R^3$,

R^6 es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo,

5 X es $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-(CH_2)_mO-$ o $-O(CH_2)_m-$

n es 0, 1, 2, 3 ó 4, y

m es 1, 2 ó 3,

y las sales de adición ácida aceptables farmacéuticamente de los mismos

10 2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es $-C(O)N(R^6)-$ y R^6 es metilo

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

éster terc-butílico del ácido 4-(5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-4-o-tolil-piridin-2-il)-4-oxi-piperazin-1-carboxílico,

éster etílico del ácido 5'-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-4'-o-tolil-1-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico,

20 (RS)-6-[3-(acetil-metil-amino)-1-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida monohidrato,

25 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-4-oxi-tiomorfolin-4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-formil-1-oxi-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

- N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-N-naftalen-1-ilmetil-4-o-tolil-nicotinamida,
- 5 N-(2-metoxi-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(2-metoxi-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(5-cloro-2-metoxi-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
- 10 N-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-N-pentafluorofenilmetil-4-o-tolil-nicotinamida,
- 15 N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-N-naftalen-2-ilmetil-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-[2-metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(1,4-dimetoxi-naftalen-2-ilmetil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida o
- 20 Ácido 5'-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4'-o-tolil-1-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico

4 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
25 donde X es $-N(R^6)C(O)-$ y R^6 es hidrógeno o metilo

5 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que es

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-

morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,
5 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4'-(2-cloro-fenil)-1-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-oxi-dimetilamino-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida,
10 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-oxi-dimetilamino-piridin-3-il]-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-1-(4-hidroxi-1-oxi-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-N-metil-isobutiramida,
15 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-[(2-hidroxi-etil)-1-oxi-metil-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
(R)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-1-oxi-pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
20 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida,
2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida o
25 2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida

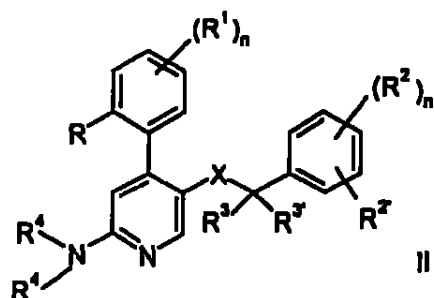
6 Un medicamento que contenga uno o más compuestos de

fórmula I tal como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y los excipientes farmacéuticamente aceptables

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

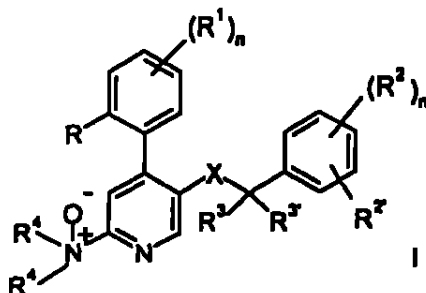
8 Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1, cuyo proceso comprende

10 la oxidación de un compuesto de fórmula



15

con un agente oxidante apropiado para dar un compuesto de fórmula



20

en donde los sustituyentes tienen el significado dado en la reivindicación I y

25 si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable

9 Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, siempre que se prepare por un

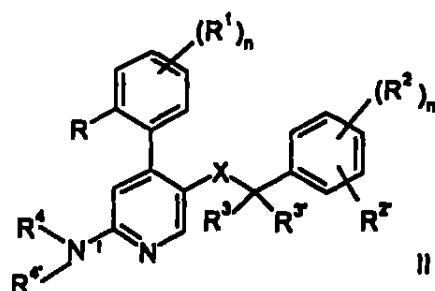
proceso tal como se reivindica en la reivindicación 8 o mediante un método equivalente

10 El uso de un compuesto de fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con antagonistas del receptor NK-1

11 El uso de un compuesto de fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para la elaboración de los medicamentos que contienen uno o más compuestos de fórmula I para el tratamiento de enfermedades relacionadas con antagonistas del receptor NK-1

12 El uso de un compuesto de fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en forma de pro-fármaco de un compuesto original de formula

15



20 en donde las definiciones se han dado en la reivindicación I

13 La invención tal como se ha descrito hasta aquí
