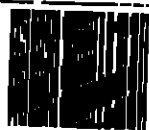


PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 000965 00



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03000965 00000000

Folios. 95

Fecha (AMB) 2003-01-09 15 44 11

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
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 F HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza

Lugar de Constitución Suiza

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

CC



NIT



CE



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5o

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloredacamacho.com

CC



NIT



CE



Otro



Cual

Número 17 159 681

TP 10 784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre HOFFMANN, Torsten, POLI, Sonia, Maria, SCHNIDER, Patrick y SLEIGHT, Andrew

Dirección Kleinhüener Strasse 15, 79576 Weil am Rhein, Baerschwilerstrasse 10, CH-4053 Basle, Stallenstrasse 7, CH-4104 Oberwil y Résidence Le Manoir, 3a, rue de la Lisière, F-68400 Riedelsheim

Nacionalidad o Domicilio Alemania, Suiza y Francia

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP01/07850

Fecha 9-07-01

Publicación Internacional No WO 02/06236 A1

Fecha 24-01-02

⑥

Título (54) "N-ÓXIDOS DE DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO PRO-FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK1"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 213/76; A61K31/44

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI



NO



EP

14-07-00

00115287 5

⑨

Comprobante de Pago No 02 -86 281y 03-791

Fecha

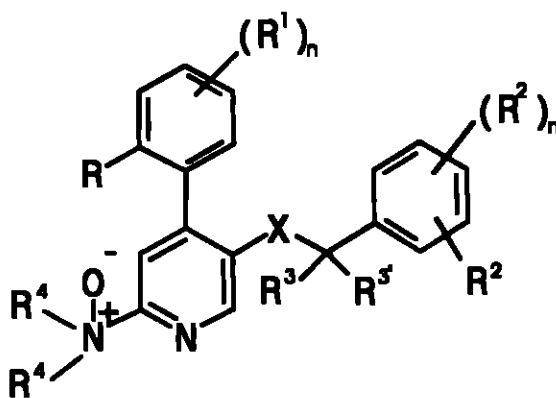
24-12-02 y 7-01-03

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)
- ☒ 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 Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Anexo Explicativo de Modificación

11 FIGURA CARACTERÍSTICA.



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE

JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA

CC 17459381 BM TP 10784



Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion: 03000965 00000000
Fecha (AMD): 2003-01-09 15:44:11
Tramite: 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 02 - 86,281
FECHA: DICIEMBRE 24 DE 2002

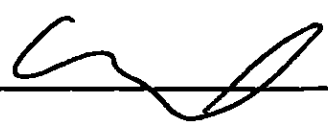
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00 19-6	3139931	24/12/2002	149,623 700 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



Industria y Comercio

N.T. 300'76,97-2

Radicacion: 03000965 00000000
Fecha (MM) 2003-01-09 15:44:11
Tramite: 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios 95 0 A

CERTIFICACION DE EXCEDENTE 03 - 791
FECHA ENERO 7 DE 2003

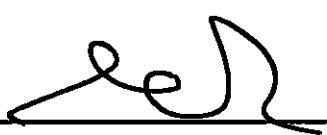
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PGO	Gr PAGO
LLORCA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6382701	07/01/2003	2,001 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PR'P EDAS I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			22,000 00
		TOTAL	\$ 22,000 00

300 VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de 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

5

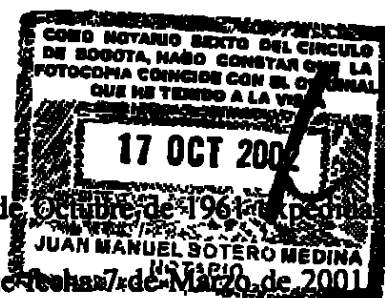
TRADUCCION OFICIAL NO 075-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalizaciones de un poder otorgado por F Hoffmann-La Roche AG con Certificacion Notarial escritos simultaneamente en inglés y en español

El poder se encuentra firmado por Dr H -F Czekay y Dr W Spoden, como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañia.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello
BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No Prot Nota 50/2001



A continuacion Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 expedida en Aleman en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha 7 de Marzo de 2001 firmado por Heidi Fischer

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontacion, a la cual me remito

Bogota, D C 17 de Abril de 2001

Angela A. Pulido
ANGELA A. PULIDO
Traductor
Resol No 0177 del 91 Injusticia

TRADUCCION OFICIAL No 8307

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente -

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia Dado y firmado por los Drs H F Czekay y W Spoden, el 28 de febrero 2001 Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B Bürgin, el 2 de marzo 2001

APOSTILLA
(Convención de La Haya)



- 1 País Suiza
- Este documento público
- 2 Ha sido firmado por el Lic iur
- 3 Actuando en calidad de notario público
- 4 Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

- 5 en Basel (Basilea)
- 6 el 7 de marzo 2001
- 7 por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
- 8 bajo el No 2 129/ 3 585
- 9 Sello
- 10 Firma
- Cancillería de Estado
- Fdo firma ilegible
- de la ciudad de Basel (Basilea)
- Heidi Fischer

3 MAR 12 01
Cancillería de Estado
Basel-Stadt

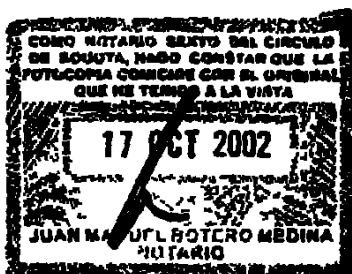
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación
Bogotá, 24 de abril 2001

LUZ ARRIAGA DE HERBEN
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
República de Colombia
Ministerio de Justicia

24 ABR 24 01
Ministerio de Justicia

PRESENCIA DE LOS ACTORES
EXTERIORES
4.1808
COTA FOLIA APAREZ EN EL
DOCUMENTO DESARROLLA
LAS FUNCIONES INDICADAS

SE SE ASOME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 APR 25 17:08
SE DE LEYALTADES
SANTIA DE BORDIA D C



Los abajo firmados

F Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned

F Hoffmann La Roche AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO domiciliados en Bogotá Colombia con oficinas en dicha ciudad Calle 72 No 5 83 piso 6° 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 ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO 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 reclamos y recursos 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 valores dando el descargo respectivo llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de producirse oposición pasando los antecedentes a los tribunales quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes pudiendo transar someter a arbitros desistir percibir y apelar con todas las demás facultades que resulten 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 ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO 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

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr H F Czepak
Assistant Manager

Dr W Spoden
Holder of
Procuration

Given and signed this



SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO 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 1o of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of them appointed are especially empowered to represent us before the administrative judicial or police authorities of Colombia in all proceedings pertaining to industrial property for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end to file petitions declarations claims recourses cancellations and administrative injunction proceedings to draw up specifications, to file amendments oppositions and appeals to pay all instalments 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 proceedings to be passed over to the competent judicial authorities to act on our behalfes, to submit to arbitrators to desist to collect to appeal and in short with all such further powers as may be required and we hereby declare from now on that said representatives and/or agents by any one of them appointed may do for our benefit

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO 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

[Handwritten signature]

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí Notario
Publico en y por el condado antes citado

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son 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 (Notano Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of 20 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

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí Notario Publico en y por el condado antes citado

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son 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 (Notano Publico)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of 20 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

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Ciudad Basilea (ss)
Condado de

Hoy 2 de Marzo de 2001 comparecieron
Dr H.-F Czekay y a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
Asistentes de Gerencia

de F Hoffmann-La Roche AG
la compañía denominada en el documento que antecede
debidamente organizada y existente conforme a la legislación
de Suiza domiciliada en la ciudad de Basilea
Suiza y legalmente constituida para un periodo de
duración que aún no ha terminado 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 Suiza, Ciudad de
Basilea el 15/89
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que sobre que ella
versa son ciertos y veraces los hechos a los que se refiere



Not. Act. Nr. 50/2001

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America Switzerland
State of Basle- (ss)
County of City

On this 2nd day of March 2001
personally Dr H -F Czekay and Dr W Spoden
came

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
Attorney and Holder of they are Assistant
of F Hoffmann-La Roche AG
the company named
a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Switzerland
domiciled at the City of Basle, Switzerland
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 Switzer-
land, City of Basle under date of
15th day of June 1989, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true which he attests

H F Czekay

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2 ist unterschrieben von

B. B. B.

Lie, im

3 in seiner Eigenschaft als

4 sie ist unterschrieben mit dem

Stempel des (des)

Gemeinde

Res. 1 ist

- 7 März 2002

5 in Basel (Basle)

6 in

7 durch die Staatkanzlei des Kantons Basel-Stadt

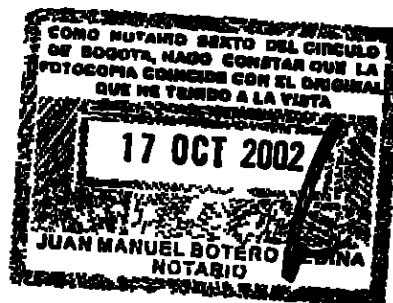
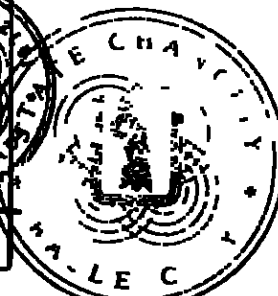
8 unter Nr

272513

9 Siegel/Stempel

10 Unterschrift

- Heidi Fischer



Expediente No		08000965	No de Follo
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			
No contiene nada			

Folios 10, 11, 12
EXTRACTO PUBLICACION
TRANSER. ARCHIVO

13
10

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 Caso 20693	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/EP 01/07850	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09/07/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 14/07/2000
Solicitante F HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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 2 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 nucleótico 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 Recuadro I)

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

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así

N-ÓXIDOS DE DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO PRO-FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK1

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

11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/EP 01/07850
A CLASIFICACION DE MATERIA IPC7 C07D213/76 C07D213/82 C07D401/04 A61K 31/44 A61P25/22 A61P25/24 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		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico, buscar términos usados)		
CHEM ABS DATO		
C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
A	Y IKEURA ET AL. "Potent Nk1 Receptor Antagonists Synthesis and Antagonistic Activity of Various Heterocycles with an N-'3, 5-Bis(trifluoromethyl) benzyl'-N-methylcarbamoyl substituent" CHEM PHARM BULL, vol 45, No 10, 1997, páginas 1642-1652, XP000910111 tabla 1, 2	1-13
P,A	EP 1 103 545 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 30 de Mayo de 2001 (2001-05-30) reivindicaciones 1-10	1-13
P,A	EP 1 035 115 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 13 de Septiembre de 2000 (2000 09-13) reivindicaciones 1-11	1-13
☐ 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 anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 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) O documento que se refiere a una revelación oral uso, exhibición u otros medios P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		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 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 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 & documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 22 de Octubre de 2001		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 29/10/ 2001
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office P B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel No (+31 70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl Fax No. (+31 70) 340-3016		Funcionario autorizado Herz, C

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/EP 01/07850

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 1103545 A	30-05-2001	EP 1103545 A1	30-05-2001
		AU 7178700 A	31-05-2001
		BR 0005616 A	17-07-2001
		CN 1297888 A	06-06-2001
		DE 10058310 A1	31-05-2001
		FR 2801590 A1	01-06-2001
		GB 2356863 A	06-06-2001
		JP 2001151754 A	05-06-2001
		NO 20006012 A	30-05-2001
		PL 344147 A1	04-06-2001
EP 1035115 A	13-09-2000	EP 1035115 A1	13-09-2000
		AU 1946800 A	31-08-2000
		BG 104187 A	30-11-2000
		BR 0000908 A	12-09-2000
		CN 1270959 A	25-10-2000
		DE 10008042 A1	31-08-2000
		FR 2790473 A1	08-09-2000
		GB 2347422 A	06-09-2000
		HU 0000748 A2	28-03-2001
		JP 2000247957 A	12-09-2000
		NO 20000885 A	25-08-2000
		PL 338598 A1	28-08-2000
		SK 2352000 A3	12-09-2000
		US 6297375 B1	02-10-2001

F. is
Or

30 11 2001/04

30 11 2001
PLP 2.11.01.01

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY U.S.

PCT

To

Poppe, Regina
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basle
SWITZERLANDNOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

29. 12 2001/04

Date of mailing
(day/month/year)

29/10/2001

Applicant's or agent's file reference
Case 20693

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No
PCT/EP 01/07850International filing date
(day/month/year)

09/07/2001

Applicant

F HOFFMANN-LA ROCHE AG

- 1
- ☒
- The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith

Filing of amendments and statement under Article 19

The applicant is entitled if he so wishes to amend the claims of the International Application (see Rule 46)

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however for more details see the notes on the accompanying sheet

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 Switzerland
Facsimile No (41-22) 740 14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet

- 2
- ☐
- The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith

- 3
- ☐
- With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2 the applicant is notified that

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices☐ no decision has been made yet on the protest the applicant will be notified as soon as a decision is made

- 4 Further action(s) The applicant is reminded of the following

Shortly after 18 months from the priority date the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim must reach the International Bureau as provided in Rules 80bis 1 and 80bis 3 respectively before the completion of the technical preparations for international publication

Within 18 months from the priority date a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later)

Within 20 months from the priority date the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II

Name and mailing address of the International Searching Authority

 European Patent Office P B 5818 Patenlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Véronique Baillou

Form PCT/ISA/220 (July 1998)

Bitte sofort Lf
eintragen und F10/12/01
- schafften

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, Article, Rule, and Section refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g., the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 18, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)).

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

15 77

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped) whether

- (i) the claim is unchanged
- (ii) the claim is cancelled
- (iii) the claim is new
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed,
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

- 1 [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]
Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers
claims 30, 33 and 36 unchanged, new claims 49 to 51 added
- 2 [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]
Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11
- 3 [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]
Claims 1 to 6 and 14 unchanged, claims 7 to 13 cancelled, new claims 15, 16 and 17 added, or
Claims 7 to 13 cancelled, new claims 15, 16 and 17 added, all other claims unchanged
- 4 [Where various kinds of amendments are made]
Claims 1, 10 unchanged, claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled, claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14, claim 17 subdivided into amended claims 15, 18 and 17, new claims 20 and 21 added

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)".

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 20693	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/EP 01/07850	International filing date (day/month/year) 09/07/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 14/07/2000
Applicant F HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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 2 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

N-OXIDES AS NK1 RECEPTOR ANTAGONIST PRODPUGS OF 4-PHENYL-PYRIDINE DERIVATIVES

5 With regard to the abstract

☒ the text is approved as submitted by the applicant

☐ the text has been established according to Rule 38.2(b) by this Authority as it appears in Box III. The applicant may within one month from the date of mailing of the 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

IPC 7 C07D213/76 C07D213/82 C07D401/04 A61K31/44 A61P25/22
A61P25/24

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)

IPC 7 C07D A61K

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

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and where practical search terms used)

CHEM ABS Data

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	Y IKEURA ET AL "Potent NK1 Receptor Antagonists Synthesis and Antagonistic Activity of Various Heterocycles with an N-'3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl'-N-methylcarbamoyl Substituent" CHEM PHARM BULL, vol 45, no 10, 1997, pages 1642-1652, XP000910111 tables 1,2	1-13
P,A	EP 1 103 545 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 30 May 2001 (2001-05-30) claims 1-10	1-13
P,A	EP 1 035 115 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 13 September 2000 (2000-09-13) claims 1-11	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in annex

Special categories of cited documents

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

E' earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation 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

22 October 2001

Date of mailing of the international search report

29/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office P B 5818 Palmenlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1103545	A	30-05-2001	EP 1103545 A1	30-05-2001
			AU 7178700 A	31-05-2001
			BR 0005616 A	17-07-2001
			CN 1297888 A	06-06-2001
			DE 10058310 A1	31-05-2001
			FR 2801590 A1	01-06-2001
			GB 2356863 A	06-06-2001
			JP 2001151754 A	05-06-2001
			NO 20006012 A	30-05-2001
			PL 344147 A1	04-06-2001
EP 1035115	A	13-09-2000	EP 1035115 A1	13-09-2000
			AU 1946800 A	31-08-2000
			BG 104187 A	30-11-2000
			BR 0000908 A	12-09-2000
			CN 1270959 A	25-10-2000
			DE 10008042 A1	31-08-2000
			FR 2790473 A1	08-09-2000
			GB 2347422 A	06-09-2000
			HU 0000748 A2	28-03-2001
			JP 2000247957 A	12-09-2000
			NO 20000885 A	25-08-2000
			PL 338598 A1	28-08-2000
			SK 2352000 A3	12-09-2000
			US 6297375 B1	02-10-2001

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

24 de Enero de 2002 (24 01 2002)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 02/06236 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 213/76, 213/82 401/04 A61K31/44, A61P25/22 25/24

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/EP01/07850

(22) Fecha de Registro Internacional 9 de Julio de 2001
(09.07.2001)

(25) Idioma de registro INGLES

(26) Idioma de Publicación INGLES

(30) Información de Prioridad
00115287 5 14 de Julio de 2000 (14.07.2000) EP

(71) Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventores HOFFMANN, Torsten Klemhuennger Strasse 15
79576 Weil am Rhein(DE). POLI, Sonja, Maria
Barnschwilerstrasse 10, CH-4053 Basle (CH) SCHNIDER,
Patrick; Stallenrain 7 CH-4101 Oberwil (CH). SLEIGHT,
Andrew Réndence Le Manoir 3a, rue de la Lisiera, F-68400
Ruedisheim (FR).

(74) Agente POPPE, Regina Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle
(CH).

(81) Estados Designados (nacionales) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, 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, UZ, VN, YU, ZA, ZW

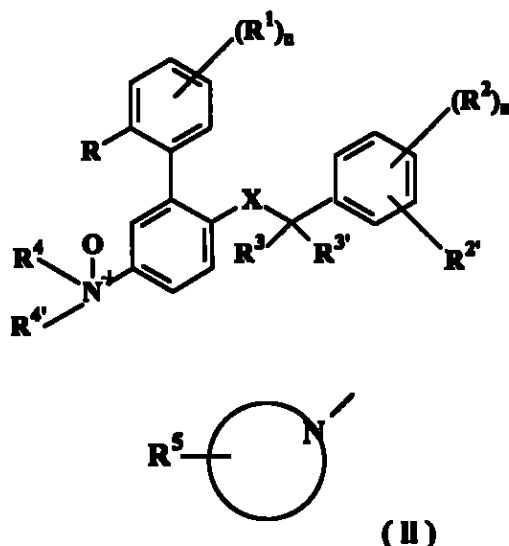
(84) Estados Designados (regionales) patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY,
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW,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

Publicada

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título "N-ÓXIDOS DE DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO PRO-FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK1"



(57) Resumen La invención se refiere a compuestos de formula (I) en donde R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, 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 -CH=CH-CH=CH-. R² y R^{2'} son independientemente uno del otro hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxilo inferior o ciano, o R² y R^{2'} pueden estar unidos -CH=CH-CH=CH-, opcionalmente sustituidos por uno o dos substituyentes seleccionados de alquilo inferior o alcoxilo inferior, R³, R^{3'} son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo, R⁴, R^{4'} son independientemente uno del otro - (CH₂)_mOR⁶ o alquilo inferior, ó R⁴ y R^{4'} forman junto con el átomo de Nitrógeno al que están unidos una amina terciaria cíclica del grupo (II) R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, -alcoxilo inferior, -(CH₂)_mOH, -COOR⁶, -CON(R³)₂, N(R³)CO- alquilo inferior o -C(O)R⁶, R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo, X es -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -(CH₂)_mO- o -O(CH₂)_m-, n es 0, 1, 2, 3 ó 4 y; m es 1, 2, o 3, y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se ha encontrado que estos compuestos pueden ser usados como pro-fármacos para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor de NK1

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 January 2002 (24.01 2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/06236 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 213/76
213/82 401/04 A61K 31/44 A61P 25/22 25/24

(74) Agent POPPE, Regina Grenzachstrasse 124
CH-4070 Basle (CH)

(21) International Application Number PC1/EP01/07850

(81) Designated States (*national*) AE, AG, AL, AM, AT, AU, A/, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, C/, DL, DK, DM, DZ, EC, 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, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(22) International Filing Date 9 July 2001 (09 07 2001)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data 00115287 5 14 July 2000 (14 07 2000) EP

(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, CI, CG, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

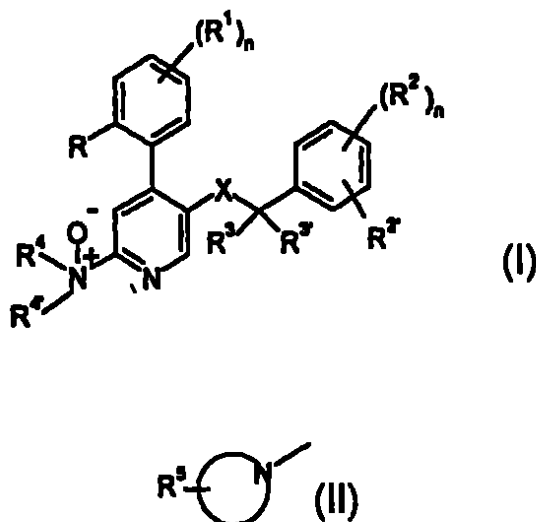
(71) Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH)

(72) Inventors HOFFMANN, Torsten, Kleinhüninger Strasse 15, 79576 Weil am Rhein (DE); POLI, Sonia, Maria Baenschwilerstrasse 10, CH-4053 Basle (CH); SCHNIDER, Patrick, Stallenrain 7, CH-4104 Oberwil (CH); SLEIGHT, Andrew, Résidence Le Manoir, 3a rue de la Lisière, F-68400 Riedisheim (FR)

Published
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title N-OXIDES AS NK1 RECEPTOR ANTAGONIST PRODRUGS OF 4-PHENYL PYRIDINE DERIVATIVES



(57) Abstract The invention relates to compounds of formula (I) wherein R is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, R¹ is hydrogen or halogen or R and R¹ may be together with the ring carbon atoms to which they are attached -CH=CH-CH=CH-, R and R¹ are independently from each other hydrogen, halogen, trifluoromethyl, lower alkoxy or cyano or R and R¹ may be together -CH=CH-CH=CH- optionally substituted by one or two substituents selected from lower alkyl or lower alkoxy, R², R³ are independently from each other hydrogen, lower alkyl or cycloalkyl, R⁴, R⁵ are independently from each other (CH₂)_mOR⁶ or lower alkyl or R⁴ and R⁵ form together with the N-atom to which they are attached a cyclic tertiary amine of the group (II), R⁶ is hydrogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, (CH₂)_mOH, -COOR³, -CON(R³), N(R³)CO, lower alkyl or -C(O)R³, R⁶ is hydrogen, lower alkyl or phenyl, X is -C(O)N(R⁶), N(R⁶)C(O), (CH₂)_nO or -O(CH₂)_n, n is 0, 1, 2, 3 or 4 and m is 1, 2 or 3 and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof. It has been found that these compounds may be used as prodrugs for the treatment or prevention of illnesses, related to the NK1 receptor.

23
21

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20693	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No PCT/EP 01/07850	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09/07/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 14/07/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC, C07D213/76		
Solicitante F HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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>2</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, citas 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 10/01/2002	Fecha de terminación de este reporte 02/02/2002
Nombre y dirección de la IPEA/ Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0, Tx 523656 epmu d Fax. +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional
No.PCT/EP01/07850

I. Base del Reporte

- 1 La base de este reporte de examen internacional es la solicitud como fue originalmente presentada

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

- 2 La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra un nivel inventivo o es industrialmente aplicable no ha sido y no será el objeto del examen preliminar internacional (Artículo 34 (4) (a) (i) (ii) del PCT), véase también el reporte de búsqueda internacional) con respecto a.

- 2.1 Las solicitudes que tienen una pluralidad innecesaria de reivindicaciones independientes (generalmente no es necesario mas de una reivindicación independiente en la misma categoría, Artículo 6 del PCT),

- 2.2 Materia objeto no buscada (Artículo 17 (2) (a), Regla 66 1 (e) del PCT)

V Declaración razonada según el Artículo 35(2) respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial, citas y explicaciones que soportan tal declaración

- 3 En el grado en que el examen preliminar internacional ha sido realizado (ver ítem III, arriba), lo siguiente es puntualizado (artículo 35 (2) y (3) (b) y Regla 70.7 y 70.8 (ii) del PCT)

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como se reivindica en las reivindicaciones independientes cumplen los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) del PCT, esto es parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo y ser industrialmente aplicable

PATENT COOPERATION TREATY

28
F Hoffmann
20 693

23

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Poppe, Regina
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basle
SUISSE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

06/02/2002

Applicant's or agent's file reference
Case 20693

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No

PCT/EP 01/07850

International filing date (day/month/year)

09/07/2001

Priority date (day/month/year)

14/07/2000

Applicant

F HOFFMANN-LA ROCHE AG

1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes if any established on the international application

2 A copy of the report and its annexes, if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3 Where required by any of the elected Offices the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices see Volume II of the PCT Applicant's Guide

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel (+49-89) 2399-0 Tx 523656 epmu d
Fax (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

KENNEDY M B
Tel (+49-89) 2399 2828



1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 20693	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No PCT/EP 01/ 07850	International filing date (day/month/year) 09/07/2001	Priority date (day/month/year) 14/07/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D213/76		
Applicant F HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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>2</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 10/01/2002	Date of completion of this report 02/02/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel (+49-89) 2399-0, Tx. 523636 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel (+49-89) 2399 2828

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



27
25

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/EP 01/ 07850

I Basis of report

- 1 The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed

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

- 2 The question of whether the claimed invention appears to be novel to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination (Article 34 (4) (a) (i) (ii) PCT, see also international search report) in respect of

- 2 1 Applications having an unnecessary plurality of independent claims (generally not more than 1 independent claim in the same category is necessary, Article 6 PCT),

- 2 2 unsearched subject-matter (Article 17 (2) (a), Rule 66 1 (e) PCT)

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

- 3 To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out (Article 35 (2) and (3) (b) and Rule 70 7 and 70 8 (ii) PCT)

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as claimed in the independent claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable

**ANEX EXPLICATIV DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

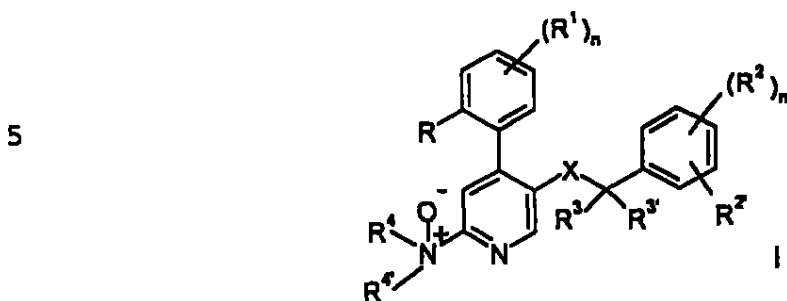
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado

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

N-ÓXIDOS DE DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO PRO-FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK1E

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de fórmula

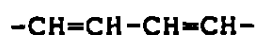


en donde

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,

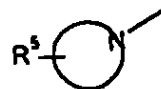
R⁴, R⁴ son independientemente uno del otro -(CH₂)_mOR⁶ o alquilo inferior,

R^2, R^3 son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo,

R, R^4 son independientemente uno del otro $-(CH_2)_mOR^6$ o alquilo inferior,

25 o

R y R^4 forman juntos con el átomo de N al que están unidos una amina terciaria cíclica del grupo



R^5 es hidrogeno, 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,

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

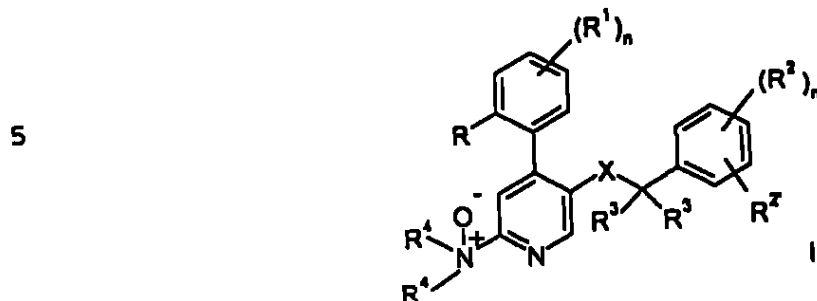
n es 0, 1, 2, 3 ó 4, y

m es 1, 2 ó 3,

v las sales de adición ácida aceptables farmacéuticamente de los mismos

N-ÓXIDOS DE DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO PRO-FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK1

La presente invención se refiere a N-óxidos de compuestos de fórmula general



en donde

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

10

R¹ es hidrógeno o halógeno, o

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

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-, sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo inferior o alcoxilo inferior,

20

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

R⁴, R⁴ son independientemente uno del otro -(CH₂)_nOR⁶ o alquilo inferior,

25 o

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

32
50

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 $-O(CH_2)_m-$

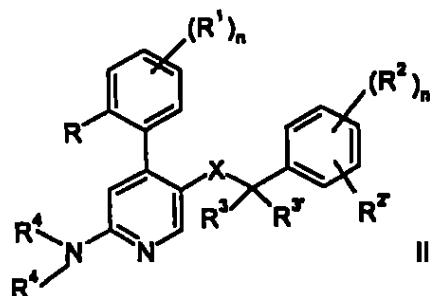
n es 0, 1, 2, 3 ó 4, y

m es 1, 2 ó 3,

y las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos

10 Se ha descubierto que estos N-óxidos de la presente invención tienen una actividad *in vitro* en el receptor NK1 y/o se pueden usar como pro-fármacos de compuestos de fórmula

15



20

que son antagonistas del receptor de Neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P)

25

No obstante, la ventaja de un pro-fármaco reside en sus propiedades físicas, tales como una mayor solubilidad en agua para la administración por vía parenteral comparada con la del fármaco original, o una mayor absorción en el tracto digestivo, o una mayor estabilidad del fármaco para una conservación a largo plazo. Los compuestos de fórmula II tienen una solubilidad en agua limitada, no permitiendo así las inyecciones del mismo. Por consiguiente fue de gran

utilidad el descubrimiento de nuevos derivados del compuesto de fórmula II para conseguir compuestos apropiados para la aplicación parenteral e intramuscular. Se ha demostrado que los N-óxidos de compuestos de fórmula I cumplen todos
5 los requerimientos para un buen pro-fármaco.

Un pro-fármaco es en la mayoría de casos un derivado inactivo farmacológicamente de una molécula de fármaco original que requiere transformación enzimática o espontánea dentro del cuerpo de modo que libere el fármaco activo, y
10 que tenga mejores propiedades de distribución que la molécula de fármaco original. Se ha demostrado que una molécula con una configuración estructural óptima y con propiedades fisico-químicas para producir la respuesta terapéutica deseada en su diana no tiene por que necesariamente tener la
15 mejor forma molecular ni las mejores propiedades para su distribución en el punto final de acción. Normalmente, tan sólo una fracción pequeña de las dosis administradas alcanzan la región diana y por lo tanto muchos agentes interactúan con lugares que no son diana así como, una distribución ineficiente puede resultar en efectos co-laterales no
20 deseables. El hecho de estas diferencias en el transporte y en las características del efecto *in situ* para muchas moléculas de fármaco es la razón básica para la derivación química bioreversible de fármacos, esto es, la formación de
25 pro-fármacos es un método mediante el cual se puede obtener una mejora sustancial en la eficacia total del fármaco. Los pro-fármacos se diseñan para superar los problemas farmacéuticos y/o farmacocinéticos asociados con la molécula de

fármaco original que podría de otro modo limitar la utilidad clínica del fármaco

En los últimos años se han explotado muchos tipos de derivados bioreversibles para la utilización en el diseño de pro-fármacos. La utilización de ésteres como un tipo de pro-fármaco para los fármacos que tienen una función carboxilo o hidroxilo es la más popular. Además otros bien conocidos son los pro-fármacos derivados de péptidos, 4-imidazolidinonas y similares, descritos en *Drugs of the Future*, 1991, 16(5), 443-458 o N-óxidos, descritos por ejemplo en US 5 691 336.

Tal como se mencionó antes, los compuestos de fórmula II son antagonistas del receptor de neuroquinina. Las acciones centrales y periféricas de la taquiquinina sustancia P en mamíferos se han asociado con numerosas condiciones inflamatorias incluyendo migraña, artritis reumatoide, asma, y enfermedades de inflamación intestinal así como en la mediación del reflejo emético y la modulación del sistema nervioso central (SNC) enfermedades tales como la enfermedad de Parkinson (*Neurosci Res*, 1996, 7, 187-214), ansiedad (*Can J Phys*, 1997, 75, 612-621) y depresión (*Science*, 1998, 281, 1640-1645).

La evidencia de la utilidad de los antagonistas de los receptores de taquiquinina en dolor, dolor de cabeza, especialmente migraña, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atenuación de la eliminación de morfina, cambios cardiovasculares, edema, tales como edema causada por lesión termal, enfermedades inflamatorias crónicas tales como

artritis reumatoide, asma/hiperreactividad bronquial y otras enfermedades respiratorias incluyendo rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, lesión ocular y
5 enfermedades inflamatorias oculares revisadas en "Tachykinin Receptor & Tachykinin Receptor Antagonists", J Auton Pharmacol , 13,23-93,1993

Además, los antagonistas del receptor de Neuroquinina-1 se han desarrollado para el tratamiento de un número de
10 trastornos fisiológicos asociados con un exceso o desequilibrio de taquiquinina, en particular la sustancia P Ejemplos de condiciones en que la sustancia P ha estado implicada incluyen trastornos del sistema nervioso central tal como ansiedad, depresión y psicosis (WO 95/16679, WO
15 95/18124 y WO 95/23798)

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

Además, en The New England Journal of Medicine, Vol
20 340, No 3190-195,1999 se ha descrito la reducción de la emesis inducida por cis-platino por un antagonista selectivo del receptor de neuroquinina-1

La utilidad de los antagonistas de receptores de neuroquinina-1 para el tratamiento de ciertas formas de incontinencia urinaria se describe en Neuropeptides, 32(1), 1-49, (1998) y Eur J Pharmacol , 383(3),297-303, (1999)
25

Además, US 5,972,938 describe un método para el tratamiento de un trastorno psicossomático o psicoimmunológico

mediante la administración de un receptor de taquinina, tal como el antagonista de taquinina NK-1

El objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, la preparación de los compuestos mencionados anteriormente, los medicamentos que contienen éstos y su elaboración así como el uso de los compuestos mencionados anteriormente en el control o prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos del tipo referidos anteriormente o en la elaboración de los medicamentos correspondientes

Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquellas, que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de ciertos trastornos depresivos o eméticos mediante el tratamiento de antagonistas de los receptores NK-1. Un episodio depresivo mayor se ha definido como un período de al menos dos semanas durante las cuales, la mayoría del día o casi el día completo, existe un modo depresivo o la pérdida de interés y placer en todas, o casi todas las actividades

Las siguientes definiciones de los términos generales utilizados en la presente descripción se aplican independientemente de si se usan solos o en combinación. Tal como se usa aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1-7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares. Los

grupos alquilo inferior preferidos son grupos con 1-4 átomos de carbono

El término "alcoxilo inferior" denota un grupo en donde los residuos alquilo son tal como se han definido anteriormente, y que están unidos vía un átomo de oxígeno

El término "halógeno" denota cloro, yodo, flúor y bromo

El término "cicloalquilo" denota un grupo carbocíclico saturado, que contiene 3-6 átomos de carbono

El término "amina terciaria cíclica" denota, por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo o 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo

Ejemplos preferidos son los compuestos, en que X es -C(O)N(R⁶)-, en donde R⁶ es metilo, por ejemplo los siguientes compuestos

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, (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,

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

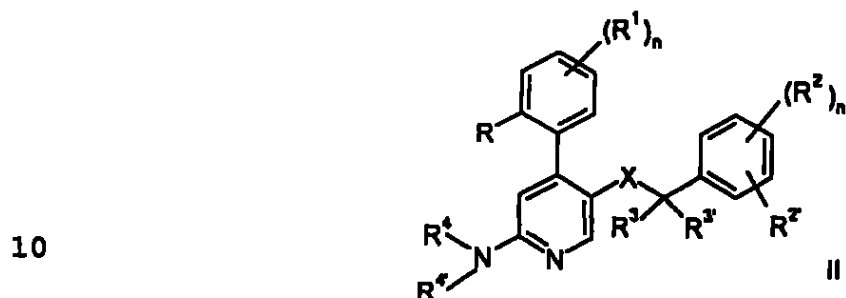
Tambien se prefieren compuestos, en que X es -N(R⁶)-CO-, en donde R⁶ es hidrógeno o metilo

Ejemplos de tales compuestos son

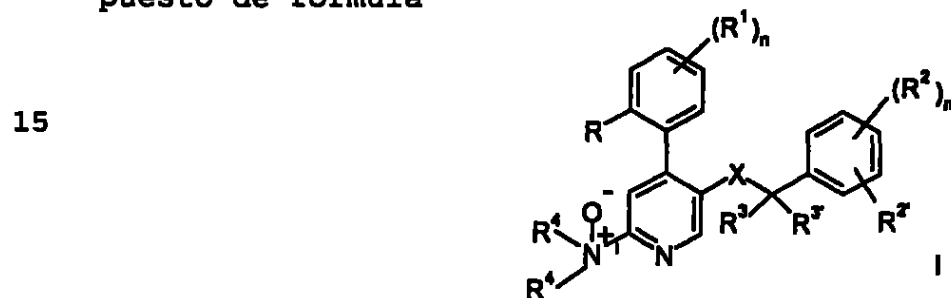
- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,
- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
- 5 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,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

Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por métodos conocidos en el campo, por ejemplo, por procesos descritos a continuación, cuyos procesos comprenden

5 a) oxidación de un compuesto de fórmula



con un agente oxidante adecuado para proporcionar un compuesto de fórmula



en donde los sustituyentes tienen el significado dado anteriormente, y si se desea, se puede convertir el compuesto obtenido en la sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable

De acuerdo con este procedimiento, se puede preparar un compuesto de fórmula I, por ejemplo, tal como sigue A
25 una solución de 10 mmol de un compuesto de fórmula general II en 50 ml de un solvente apropiado tal como diclorometano se añade bajo enfriamiento con hielo una solución de 10 mmol de un reactivo oxidante adecuado tal como ácido 3-

cloroperbenzoico en 50 ml de un solvente apropiado tal como diclorometano. Se continua agitando el tiempo apropiado (normalmente de 1 h a 24 h) a 0°C y el progreso de la reacción se puede seguir por cromatografía en capa fina. En los
5 casos en que la formación del producto es muy lenta, la mezcla de reacción se puede agitar a temperatura ambiente. Tras la evaporación del solvente se pudieron aislar los productos de fórmula general I mediante cromatografía flash en un rendimiento de 15% a 85%. La purificación de los pro-
10 ductos cristalinos se puede obtener por cristalización con un solvente apropiado.

Para su transformación se pueden usar otros agentes oxidantes en lugar de ácido 3-cloroperbenzoico. Los reactivos oxidantes son familiares a cualquier persona entendida
15 en el campo tal como dimetildioxirano en acetona, peróxido de hidrógeno en ácido acético o peroximonosulfato de potasio en un solvente adecuado tal como agua.

La formación de sales se efectúa a temperatura ambiente de acuerdo con métodos que son conocidos de por sí y que
20 son familiares a cualquier persona entendida en el campo. No tan sólo sales con ácidos inorgánicos, sino también sales con ácidos orgánicos entran en consideración. Hidrócloruros, hidrobromuros, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metan-sulfonatos, p-
25 toluensulfonatos y similares son ejemplos de tales sales.

Los siguientes esquemas 1-8 describen los procesos para la preparación de compuestos de fórmula I en más detalle. Los materiales de partida son compuestos conocidos y

se pueden preparar de acuerdo con métodos, descritos en EP 99103504 9

En los esquemas se han usado las siguientes abreviaciones

PivCl cloruro de pivaloilo

5 THF tetrahidrofurano

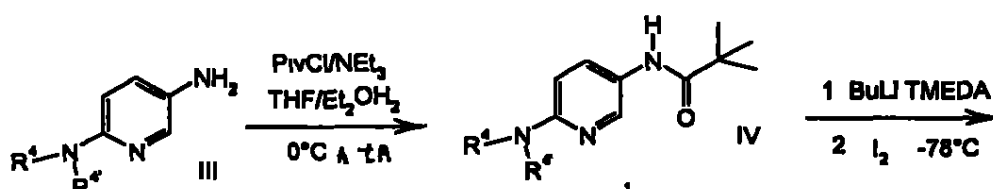
TMEDA N,N,N',N'-tetrametilen-diamina

DIPEA N-etildisopropil-amina

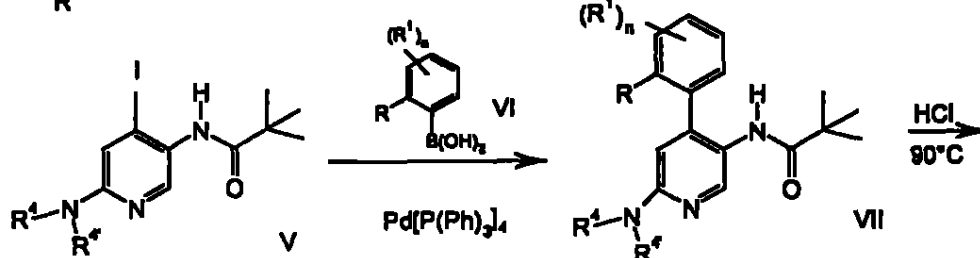
KHMDS hexametildisilazida de potasio

Esquema 1

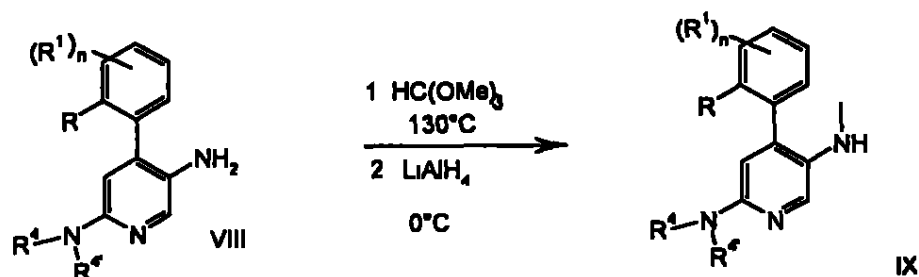
10



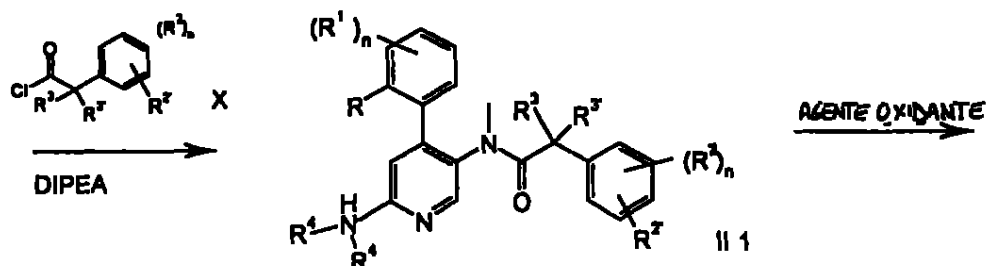
15

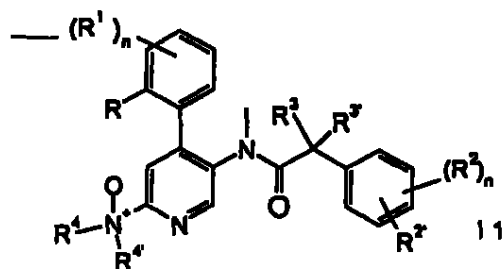


20



25



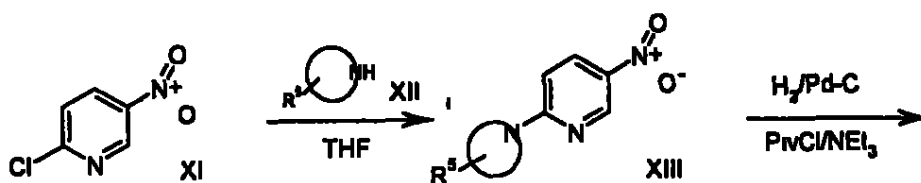


5

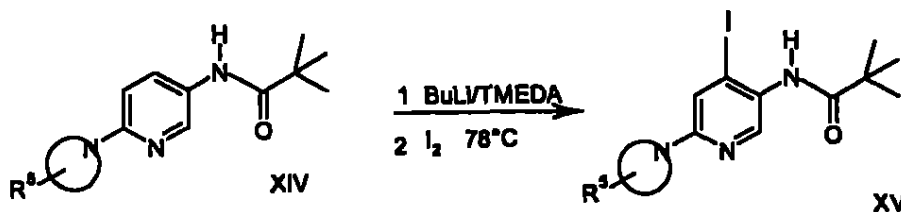
La definición de los sustituyentes se ha dado anteriormen-
te

Esquema 2

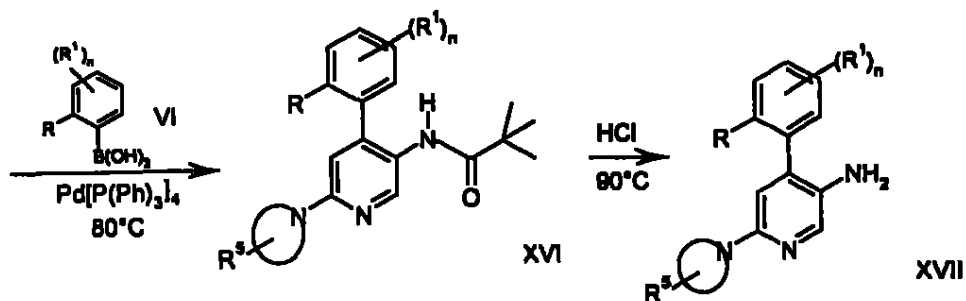
10



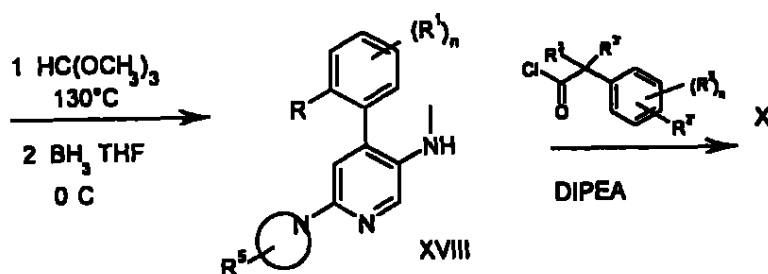
15

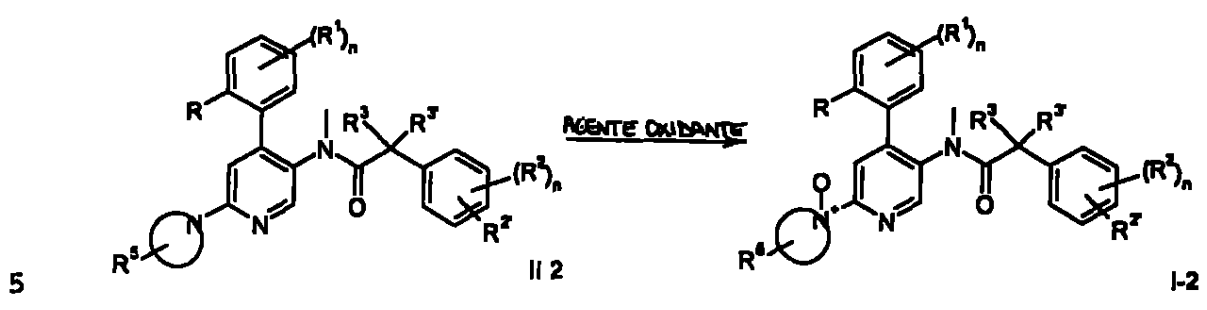


20



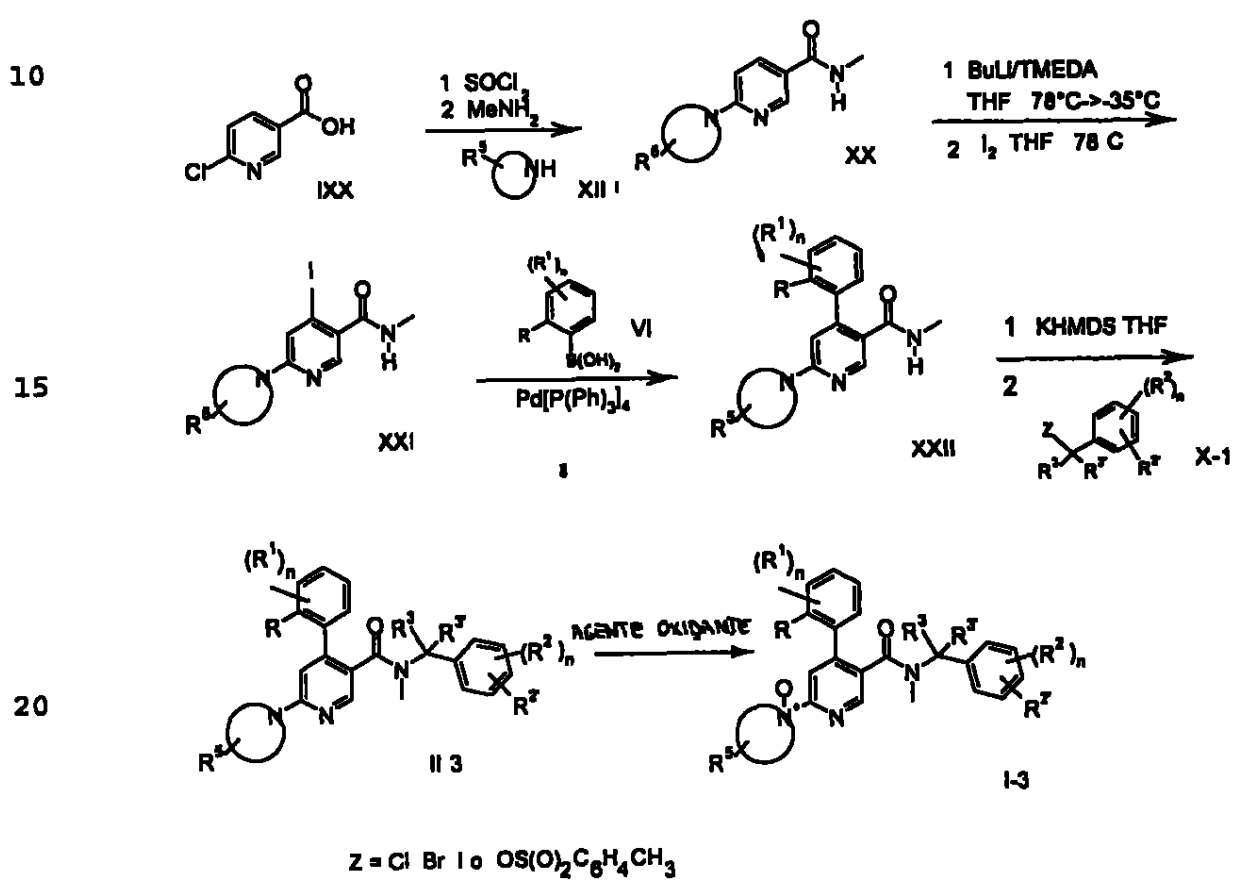
25





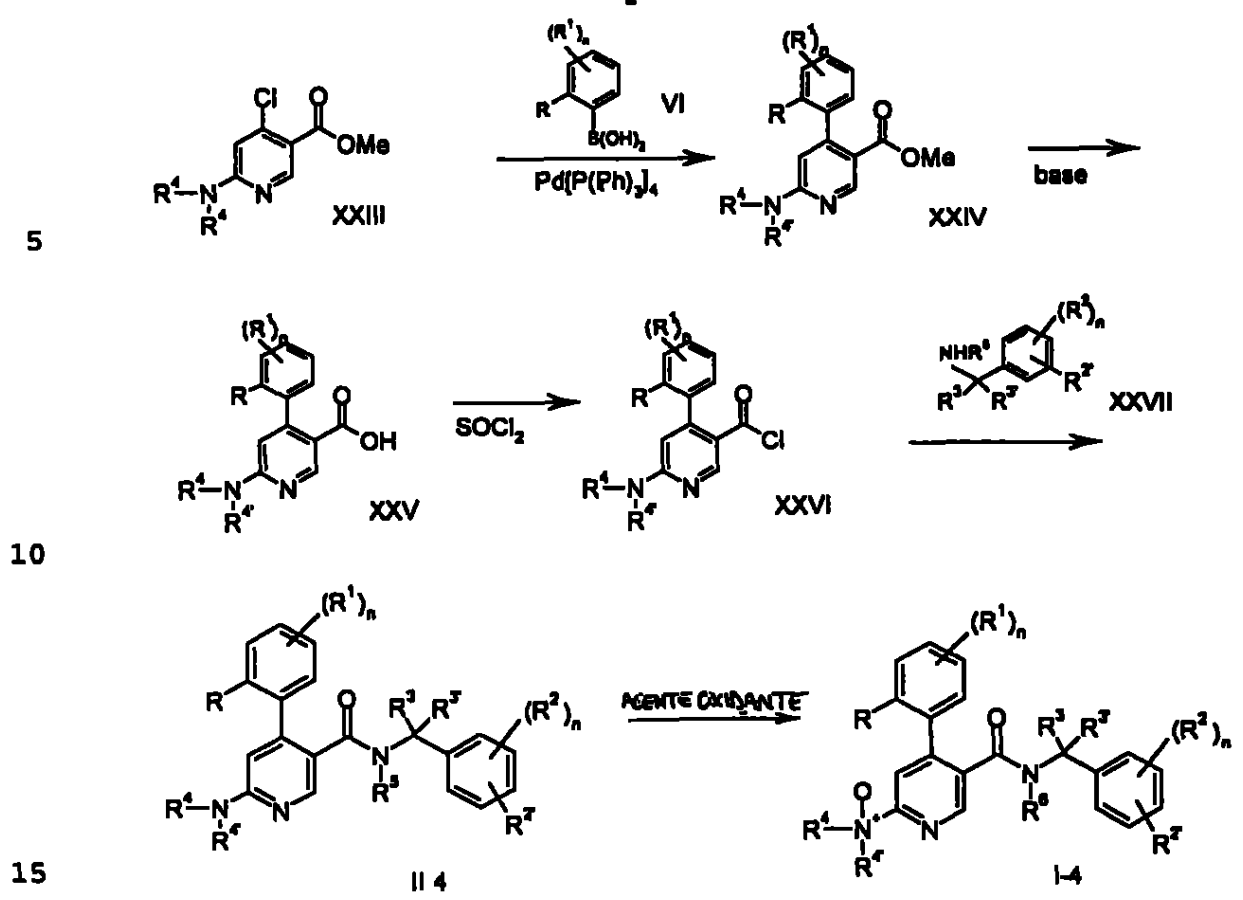
La definición de los sustituyentes se ha dado anteriormen-
te

Esquema 3

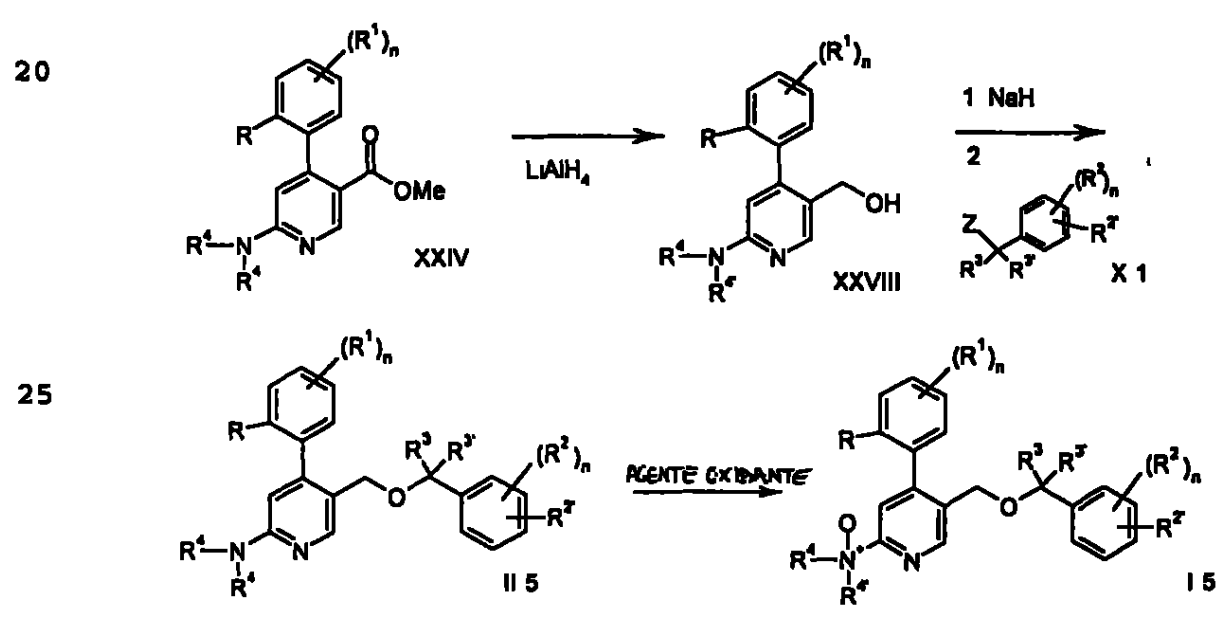


y la definición de los otros sustituyentes se ha dado ante-
riormente

Esquema 4

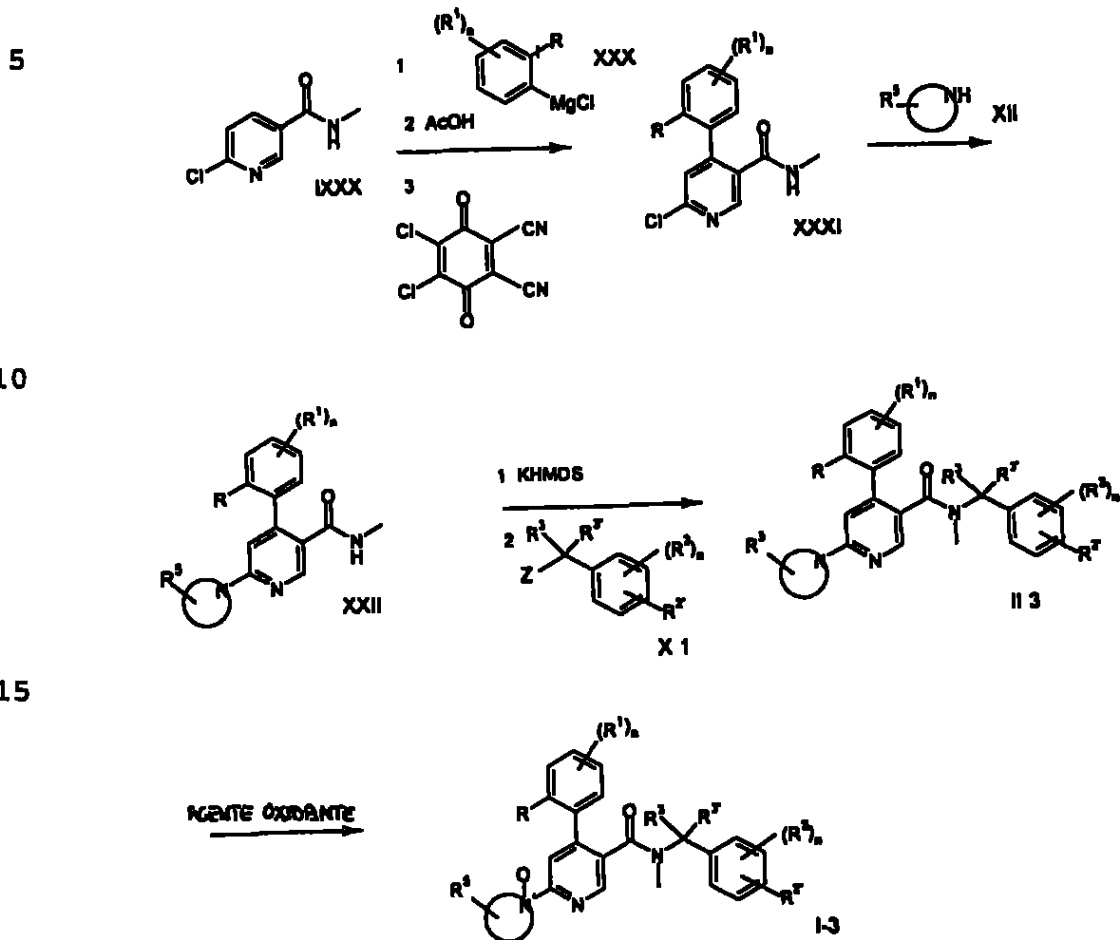


Esquema 5



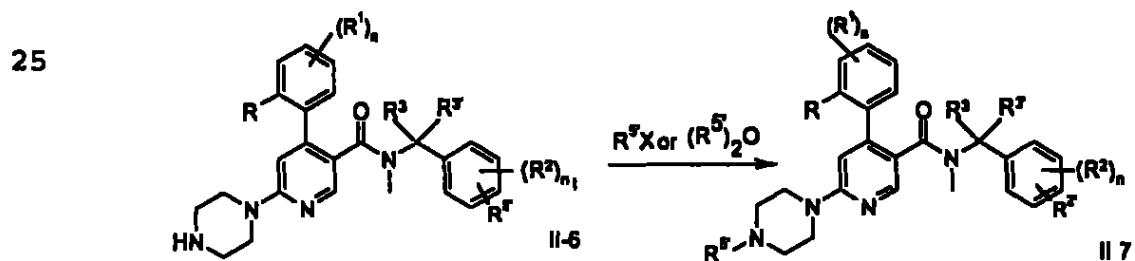
Z es Cl, Br, I o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ y la definición de los otros sustituyentes se ha dado anteriormente

Esquema 6



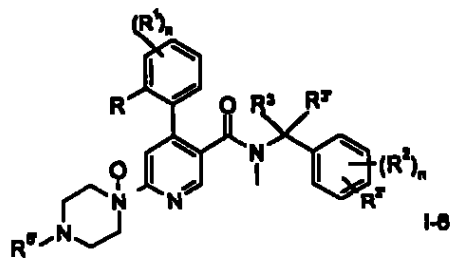
20 Z es Cl, Br, I o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ y la definición de los otros sustituyentes se ha dado anteriormente

Esquema 7



249
45

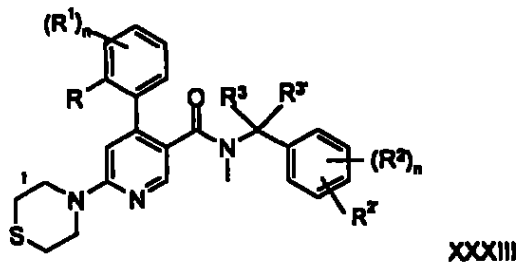
AGENTE OXIDANTE
→



5

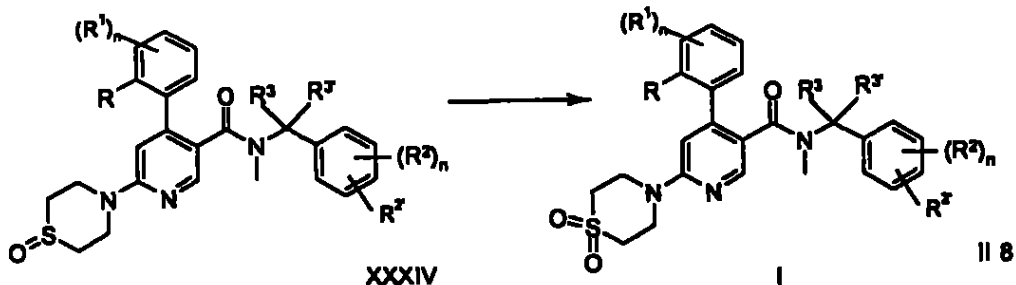
R^5 es el grupo $-C(O)R^3$ y la definición de los sustituyentes que quedan se ha dado anteriormente

Esquema 8



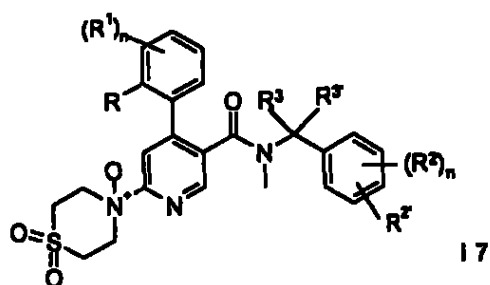
10

$KHSO_5$
↙



15

20



25

La definición de los sustituyentes se ha dado anteriormen-
te

Tal como se mencionó antes, los compuestos de fórmula I y sus sales de adición aceptables farmacéuticamente se pueden usar como pro-fármacos de los compuestos originales de fórmula II, que poseen propiedades farmacológicas apreciadas. Estos compuestos son antagonistas del receptor de Neuroquinina-1 (NK-1, sustancia P)

Además, algunos N-óxidos de fórmula I tienen una buena afinidad por los receptores NK1. Para algunos compuestos preferidos los valores pK_i están en el rango de 8,3 a 8,7

Estos compuestos se investigaron de acuerdo con los ensayos de a continuación

Ensayo de unión (in vitro)

La afinidad de los compuestos del ensayo por el receptor NK₁ se evaluaron en receptores NK₁ humanos en células CHO infectadas con el receptor NK₁ humano (usando el sistema de expresión de virus Semliki) y marcado radioactivamente con [³H]sustancia P (concentración final 0,6 nM). Los ensayos de unión se llevaron a cabo en tampón HEPES (50 mM, pH 7,4) conteniendo BSA (0,04%), leupeptina (8 µg/ml), MnCl₂ (3 mM) y fosforamidon (2 µM). Los ensayos de unión consisten de 250 µl de suspensión de membrana ($1,25 \times 10^5$ células/tubo de ensayo), 0,125 µl de tampón de agente desplazante y 125 µl de [³H]sustancia P. Las curvas de desplazamiento se determinaron con al menos siete concentraciones del compuesto. Los tubos de ensayo se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente después de dicho tiempo el contenido de los tubos se filtró rápidamente al vacío a través de filtros GF/C filters pre-tratados durante 60 min con PEI (0,3 %) con 2

lavados x 2 ml con tampón HEPES (50 mM, pH 7,4) La radioactividad retenida por los filtros se midió con un contador de centelleo Todos los ensayo se realizaron por triplicado en al menos dos ensayos separados

5 La evidencia, que los compuestos de fórmula I se pueden usar como pro-fármacos de sus fármacos originales de fórmula II se muestra de acuerdo con la descripción dada a continuación

La conversión de los pro-fármacos N-óxidos a los correspondientes compuestos originales se hizo por un mecanismo de reducción y hay algunas evidencias en referencias bibliográficas de similares reacciones que ocurren in vivo y que están catalizadas probablemente por hemoglobina, de aquí la decisión de realizar el estudio de la estabilidad en ambos, en plasma y sangre La presencia de un oxidante en la solución de trabajo debería ayudarnos a la prevención de la reducción de los N-óxidos

Conversión en plasma 10 µLs de una solución de 100 µg/mL de DMSO del pro-fármaco se añadió a 1 mL de plasma para obtener una concentración final de 1 µg/mL La incubación se realizó a 37°C y se cogieron 8 alícuotas a diferentes tiempos durante 30 min Estas alícuotas se trataron con 3 volúmenes de MeOH frío que contiene H₂O₂ (concentración final 10% v/v) y se centrifugó a 3500 g durante 20 min a 10°C El sobrenadante se usó directamente para determinar los niveles del fármaco por LC-MS-MS (cromatografía HPLC de fase reversa en columna X-Terra MS C18 3,5 µM 2,1 x 30 mm Aguas a 40°C, usando un gradiente de polaridad

80
48

MeOH/Ac Form 1% 20/80/MeOH, tiempo de corrido, 3,0 min
Vol de iny 10 µL Flujo 0,2 µL/min y detección MS/MS en
un espectrofotómetro PE Sciex API-2000 MS/MS, fuente iónica
Turbospray, modo de ionización ESP+)

5 Conversión en sangre fresca El mismo procedimiento se usó
para los estudios de estabilidad en sangre, aún cuando haya
que tener mucho más cuidado tras el tratamiento con H₂O₂

Estabilidad de las muestras (plasma y sangre) La mezcla
final se preparó primero (plasma o sangre tratada con 3
10 volúmenes de MeOH frío que contiene H₂O₂-10%v/v- y centrifu-
gado a 3500 g durante 20 min a 10°C) y se incubó a 37°C en
dos tubos, el pro-fármaco o el fármaco entonces se incuba-
ron y finalmente su concentración se determinó por LC-MS-MS
tal como se describe anteriormente

15 El método usado para parar la reacción tanto en plasma como
en sangre se encontró de modo que fuera suficientemente
fiable para realizar los estudios al menos para cuando los
análisis se realizaron inmediatamente después de las incu-
baciones

20 La vida media obtenida para la conversión de pro-fármaco a
fármaco en plasma se muestra en la tabla (La preparación de
la muestra de plasma se buscó de modo que fuera crítica
para la determinación exacta de los valores para t_{1/2})

t _{1/2} (horas)				
No	Ejemplo	Plasma de perro	Plasma humano	Plasma de rata
	1	18	8	4
	2	18	12	5
	16	16	6	2

57

49

La estabilidad en sangre es más baja ($t_{1/2} < 30$ min) y fue imposible la determinación de un valor preciso de $t_{1/2}$. No obstante nosotros podemos concluir que no hay diferencias en las especies mayoritarias con respecto a la estabilidad en sangre y que los pro-fármacos se conviertan en el fármaco deseado en una alta proporción (>90%)

De acuerdo con los ensayos, los compuestos de fórmula I pueden funcionar como pro-fármacos de sus compuestos originales de fórmula II

10 Los compuestos de fórmula I así como sus sales de adición ácida útiles farmacéuticamente se pueden usar como medicamentos, p e en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, p e en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, no obstante, también realizarse rectalmente, p e en la forma de supositorios, o parenteralmente, p e en la forma de soluciones inyectables

20 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición ácida útiles farmacéuticamente se pueden procesar con excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes, para la elaboración de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras y blandas. La lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido estearico o sus sales etc se pueden usar como excipientes p e para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina duras

52
50

Los excipientes apropiados para las cápsulas de gelatina blandas son p e aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos etc

Excipientes apropiados para la elaboración de soluciones y jarabes son p e agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa etc

Excipientes apropiados para las soluciones inyectables son p e agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales etc

Excipientes apropiados para supositorios son p e aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos etc

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes También pueden contener sustancias apreciadas terapéuticamente

Las dosis pueden variar en un amplio rango y deberán, por supuesto, ser ajustadas a los requerimientos individuales de cada caso en particular En general, en el caso de administración oral sería apropiada la dosis diaria de alrededor 10 a 1000 mg por persona de un compuesto de fórmula general I, si bien el límite superior podrá ser excedido cuando sea necesario

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla Todas las temperaturas se dan en grados Celsius

83
51

La preparación de compuestos de fórmula I, partiendo con compuestos de fórmula II, se describe genéricamente en la descripción Este procedimiento de oxidación es siempre el ultimo paso para obtener los N-óxidos de los compuestos de fórmula I Una descripción detallada de este último paso se describe específicamente en los ejemplos siguientes 1, 2 y 13 La N-oxidación de los compuestos restantes de 3 a 12 y de 14 a 29 se describe genéricamente de acuerdo con la descripción mencionada anteriormente

10

Ejemplo 1

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

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

A una solución de 20 g (126 mmol) de 2-cloro-5-nitropiridina en 150 ml de tetrahidrofurano se añadieron gota a gota 27 ml (315 mmol) de morfolina en 10 min La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2h adicionales Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 200 ml de acetato de etilo La fase orgánica se lavó con 200 ml de una solución 1N de bicarbonato sódico, se secó (sulfato magnésico) y se evaporó para dar 27,3 g (cuantitativa) del compuesto del título en forma de sólido de color amarillo Punto de fusión 142-143°C

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

A una solución de 27,3 g (126 mmol) de 4-(5-nitro-2-piridil)-morfolina en 600 ml de metanol se añadieron 2,5 g

54
52

de paladio en carbón activado 10% La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación (temperatura ambiente hasta aproximadamente 45°C, 1 bar) hasta que se recogió la cantidad teórica de hidrógeno (alrededor de 3 h) El catalizador se
5 filtró y se lavó dos veces con porciones de 100 ml de metanol El filtrado se evaporó al vacío para dar 22,6 g de un aceite violeta que consistía aproximadamente en el 95% del derivado de anilina deseado de acuerdo con el análisis de cromatografía en capa fina

10 Este producto bruto se disolvió en una mezcla de 240 ml de tetrahidrofurano y 60 ml de éter dietílico Tras enfriar a 0°C, se añadieron 26 ml (189 mmol) de trietilamina en una porción Se continuó agitando mientras se añadía gota a gota 23 g (189 mmol) de cloruro de pivaloilo en un
15 periodo de 10 min El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó durante 1h a temperatura ambiente Entonces, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se suspendió en 200 ml de una solución 1N de bicarbonato sódico El producto se extrajo tres veces con porciones de 200
20 ml de diclorometano, se secó (sulfato sódico) y se evaporó La cristalización del residuo sólido a partir de acetato de etilo/hexano 1:8 dió 28,6 g (86%) del compuesto del título en forma de cristales de color blanco

MS m/e (%) 264 (M+H⁺, 100)

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

Una solución de 28,4 g (108 mmol) de 2,2-dimetil-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida y 49 ml (324 mmol)

de N,N,N',N'-tetrametiletildiamina bajo argón en 600 ml de tetrahidrofurano se enfrió en un baño de hielo seco hasta -78°C. Al cabo de 1h, se añadieron gota a gota 202 ml (324 mmol) de una solución 1,6 N de n-butil-litio en hexano. La mezcla de reacción se dejó atemperar a -35°C toda la noche. Tras enfriar de nuevo a -78°C, se añadieron gota a gota 37 g (146 mmol) de yodo en 60 ml de tetrahidrofurano durante 15 min. El baño de hielo seco se reemplazó por un baño de hielo y se añadió una solución de 90 g (363 mmol) de tiosulfato sódico pentahidratado en 250 ml de agua durante 10 min, cuando la temperatura de la mezcla alcanzó los 0°C. Entonces, se añadieron 1000 ml de éter dietílico y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con 500 ml de diclorometano y el combinado de las fases orgánicas se secó (sulfato magnésico) y se evaporó. La cromatografía flash dió 15,6 g (37%) del compuesto del título en forma de aceite de color marrón pálido que cristalizó una vez alcanzó temperatura ambiente.

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

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

Una mezcla de 3,50 g (9,0 mmol) de N-(4-yodo-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2,2-dimetil-propionamida, 35 ml de tolueno, 18 ml de una solución 2N de carbonato sódico, 312 mg (0,27 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 1,34 g (9,9 mmol) de ácido o-tolilbórico se calentó bajo argón a 80°C durante 12 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la fase acuosa se separó y se lavó dos veces con acetato de

etilo El combinado de fases orgánicas se lavó con 50 ml de salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó La purificación por cromatografía flash dió 3,23 g (cuantitativa) del compuesto del título en forma de espuma de color blanco

MS m/e (%) 354 (M+H⁺, 100)

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

Una suspensión de 2,93 g (8,28 mmol) de 2,2-dimetil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-propionamida en 80 ml de una solución 3N de ácido clorhídrico y 5 ml de 1-propanol se calentó a 90-95°C toda la noche La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con tres porciones de 20 ml de éter dietílico y se filtró sobre celite El filtrado se diluyó con 20 ml de agua y se ajustó el pH a 7-8 mediante adición de una solución al 28% de hidróxido sódico en enfriamiento con hielo El producto se extrajo con cuatro porciones de 100 ml de diclorometano El combinado de fases orgánicas se lavó con 50 ml de salmuera, se secó (sulfato magnésico) y se evaporó para dar 2,31 g (cuantitativa) del compuesto del título en forma de espuma de color blanco

MS m/e (%) 269 (M⁺, 100)

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

Una solución de 2,24 g (8,3 mmol) de 6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-ilamina en 17 ml de trimetil-ortoformiato y 3 gotas de ácido trifluoroacético se calentó durante 2 h a 130°C La mezcla de reacción se evaporó y se secó al vacío durante 30 min El aceite residual se disolvió en 5 ml de

tetrahidrofurano y se añadió gota a gota bajo baño de hielo a 630 mg (16,6 mmol) de hidruro de aluminio-litio en 20 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 1h a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C otra vez y se acidificó (pH 1-2) mediante la adición de una solución al 28% de ácido clorhídrico. Tras agitación durante 5 min, se añadió una solución al 28% de hidróxido sódico para alcanzar pH 10. La solución se filtró a través de celite, se evaporó y se purificó por cromatografía flash para dar 1,56 g (66%) del compuesto del título en forma de espuma de color blanco.

MS m/e (%) 283 (M⁺, 100)

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

Una solución de 1,46 g (5,15 mmol) de metil-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-amina y 1,32 ml (7,73 mmol) de N-etildisopropilamina en 15 ml de diclorometano se enfrió en un baño de hielo y se añadieron gota a gota 1,8 g (5,67 mmol) de cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo. La mezcla de reacción se atemperó a 35-40°C durante 3h, se enfrió a temperatura ambiente de nuevo y se agitó con una solución saturada de 25 ml de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. El combinado de fases orgánicas se secó (sulfato magnésico) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash para dar 2,9 g (cuantitativa) del compuesto del título en forma de cristales de color blanco. Punto de fusión 131-132°C.

h) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida

A una solución de 5,0 g (8,84 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida en 50 ml de diclorometano se añadió bajo enfriamiento por baño de hielo una solución de 2,18 g (8,84 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico (aproximadamente 70%) en 35 ml de diclorometano. Tras agitar durante 1 h a 0°C, se añadieron lentamente 2,6 g (25,7 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se concentró en un volumen final de 10 mL y el residuo se purificó por cromatografía flash. El material bruto se suspendió en 20 ml de éter dietílico, se filtró y se secó al vacío para dar 4,2 g (82%) del compuesto del título en forma de cristales de color blanco. Punto de fusión 149-151°C (descomposición parcial). MS m/e (%) 582 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 2

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo en forma de cristales de color blanco en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para el Ejemplo 1 usando ácido 2-clorofenilbórico en lugar de ácido o-tolilbórico en el paso d). Punto de fusión 141-143°C (descomposición parcial), MS m/e (%) 602 (M+H⁺, 100), 624 (M+Na⁺, 10).

59
57

Ejemplo 3

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida

El compuesto original se obtuvo en forma de polvos blancos en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación del Ejemplo 1 en los pasos de a) a g) El paso f) se omitió

MS m/e (%) 552 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo 4

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

El compuesto original se obtuvo en forma de polvo de color blanco en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación del Ejemplo 1 en los pasos de a) a g) usando piperidina en lugar de morfolina en el paso a) y usando ácido 2-clorofenilbórico en lugar de ácido o-tolilbórico en el paso d)

MS m/e (%) 583 (M⁺, 20), 296 (78), 255 (100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo 5

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-oxi-dimetilamino-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida

El compuesto original se obtuvo en forma de un sólido de

color blanco en un rendimiento equiparable de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación del Ejemplo 1, pasos de a) a g) usando hidrocloreto de dimetilamina en lugar de morfolina en el paso a) Punto de fusión 174-175°C

MS m/e (%) 524 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo 6

10 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-oxi-dimetilamino-piridin-3-il]-isobutiramida

El compuesto original se obtuvo en forma de sólido de color blanco en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación del Ejemplo 1, pasos de a) a g) usando hidrocloreto de dimetilamina en lugar de morfolina en el paso a) y usando ácido 2-clorofenilbórico en lugar de ácido o-tolilbórico en el paso d) Punto de fusión 162-163°C

MS m/e (%) 544 (M+H⁺, 100)

20 El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo 7

25 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-1-(4-hidroxí-1-oxi-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-N-metil-isobutiramida

El compuesto original se obtuvo en forma de espuma de color blanco en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación

del Ejemplo 1 pasos de a) a g) usando 4-hidroxipiperidina en lugar de morfolina en el paso a) MS m/e (%) 580 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo 8

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-[(2-hidroxi-etil)-1-oxi-metil-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

El compuesto original se obtuvo en forma de espuma de color blanco en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación del Ejemplo 1 en los pasos de a) a g) usando N-metiletanolamina en lugar de morfolina en el paso a)

MS m/e (%) 554 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo 9

(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

El compuesto original se obtuvo en forma de espuma de color blanco en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación del Ejemplo 1 en los pasos de a) a g) usando (R)-3-hidroxipirrolidina en lugar de morfolina en el paso a)

MS m/e (%) 566 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo

1

Ejemplo 10

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida

5 A una solución de 300 mg (1,1 mmol) de ácido 3,5-bis(trifluorometil)-fenilacético en 7 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 185 mg (1,14 mmol) de 1,1'-carbonil-diimidazol y la solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Tras la adición de 283 mg (1 mmol) de
10 metil-(6-morfolin-4-il-4-tolil-piridin-3-il)-amina (tal como se describe en el paso f) para la preparación del Ejemplo 1), la mezcla de reacción se calentó durante toda la noche a 90°C. Tras enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se volvió a disolver en 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se
15 lavó con agua (2 x 30 ml), salmuera, se secó (sulfato magnésico) y se evaporó. La cromatografía flash dió 506 mg (94 %) del compuesto original en forma de espuma de color marrón pálido.

20 MS m/e (%) 538 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo 11

2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida

25 A una solución de 226 mg (1,15 mmol) de ácido 3,5-dimetoxi-fenilacético en 7 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 244 mg (1,5 mmol) de 1,1'-carbonil-diimidazol y la solución

se agitó durante 30 min a temperatura ambiente Tras la
adición de 283 mg (1 mmol) de metil-(6-morfolin-4-il-4-
tolil-piridin-3-il)-amina (tal como se describe en el paso
f) para la preparación del Ejemplo 1), la mezcla de reac-
5 ción se calentó a 70°C durante 7h Tras enfriar a tempera-
tura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo
se volvió a disolver en 30 ml de acetato de etilo La fase
orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), salmuera, se secó
(sulfato magnésico) y se evaporó La cromatografía flash
10 dio 347 mg (75%) del compuesto original en forma de espuma
de color blanco

MS m/e (%) 462 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo
1

15 Ejemplo 12

2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-
morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida

A una solución de 266 mg (1,2 mmol) de ácido 3-fluoro-5-
trifluorometil-fenilacético en 7 ml de N,N-dimetilformamida
20 se añadieron 195 mg (1,2 mmol) de 1,1'-carbonil-diimidazol
y la solución se agitó durante 30 min a temperatura ambien-
te Tras la adición de 283 mg (1 mmol) de metil-(6-
morfolin-4-il-4-tolil-piridin-3-il)-amina (tal como se des-
cribe en el paso f) para la preparación del Ejemplo 1), la
25 mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 6h Tras en-
friar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al
vacío y el residuo se volvió a disolver en 30 ml de acetato
de etilo La fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml),

salmuera, se secó (sulfato magnésico) y se evaporó. La cromatografía flash dió 432 mg (88%) del compuesto original en forma de espuma de color amarillo pálido.

MS m/e (%) 488 (M+H⁺, 100)

- 5 El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo 13

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

a) 6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

A una solución de 3,41 g (20,0 mmol) de 6-cloro-N-metil-nicotinamida en 80 ml de tetrahidrofurano se añadieron gota a gota 50 ml (50 mmol) de una solución 1 M de cloruro de o-tolil-magnesio en tetrahidrofurano a 0°C. Tras completar la adición de la mezcla de reacción se dejó atemperar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5h. La mezcla se enfrió de nuevo a 0°C, seguido de la adición gota a gota de 5,7 ml (100 mmol) de ácido acético y una solución de 5,1 g (22 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 18 ml de tetrahidrofurano. Tras completar la adición de la mezcla de reacción se dejó atemperar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La adición de 30 ml de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico fue seguida de la dilución con 1 litro de acetato de etilo y 200 ml de agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con 4 porciones de 250 ml de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. El combinado de fases acuosas se extrajo con 3 porcio-

65
63

nes de 500 ml de acetato de etilo El combinado de extracciones orgánicas se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico La concentración dió 5,44 g de un aceite de color marrón-rojo La cromatografía en columna flash proporcionó 2,15 g (41,3%) del compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido

MS m/e (%) 260 (M^+ , 11), Punto de fusión 91-93°C

b) éster terc-butílico del ácido 4-(5-metilcarbamoil-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico

Una mezcla de 8,31 g (31,9 mmol) de 6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, 6,53 g (35,0 mmol) de 1-terc-butoxicarbonil-piperazina, 16,7 ml (95,6 mmol) de N-etildisopropilamina y una cantidad catalítica de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina se calentó a reflujo durante toda la noche Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla se disolvió en diclorometano y se lavó con dos porciones de una solución acuosa 0,1 N de ácido clorhídrico Se secó con sulfato sódico y la concentración dió 10,7 g del producto bruto La cromatografía en columna flash proporcionó 6,28 g (48,0%) del compuesto del título en forma de sólido de color blanco apagado

MS m/e (%) 411 ($M+H^+$, 100)

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

A una solución de 6,28 g (15,3 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(5-metilcarbamoil-4-o-tolil-piridin-2-il)-

66
64

piperazin-1-carboxílico en 250 ml de tetrahydrofurano se añadieron 20 ml de una solución 1 M (20 mmol) de hexametil-disilazida potásica en tetrahydrofurano a 0°C Tras 30 min se añadieron gota a gota 2,81 ml (15,3 mmol) de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo La mezcla de reacción se dejó atemperar a temperatura ambiente durante toda la noche

La adición de agua y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico seguido de extracciones con tres porciones de acetato de etilo El combinado de extracciones orgánicas se secó con sulfato sódico y se concentró La cromatografía en columna flash dió 6,89 g (70,8%) del compuesto original en forma de sólido de color blanco

MS m/e (%) 637 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo 14

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

El compuesto original se obtuvo en forma de sólido de color blanco en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación del éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 13) usando isonipcotato de etilo en lugar de 1-terc-butoxicarbonil-piperazina en el paso b) y usando éster etílico del ácido

67
65

5'-metilcarbamoil-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-carboxílico en lugar de éster terc-butílico del ácido 4-(5-metilcarbamoil-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico en el paso c)

5 MS m/e (%) 608 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo 15

(RS)-6-[3-(acetil-metil-amino)-1-oxo-pirrolidin-1-il]-N-
10 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto original se obtuvo en forma de sólido de color amarillo pálido en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la
15 preparación del éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 13) usando (RS)-3-(acetil-metil-amino)-pirrolidina en lugar de 1-terc-butoxicarbonil-piperazina en el paso b) y usando (RS)-6-[3-
20 (acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida en lugar de éster terc-butílico del ácido 4-(5-metilcarbamoil-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico en el paso c)

MS m/e (%) 593 (M+H⁺, 100)

25 El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo 16

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

a) 6-cloro-N-metil-nicotinamida

- 5 A 50 g (317 mmol) de ácido 2-cloronicotínico se añadieron 230 ml (3,16 mol) de cloruro de tionilo a 0°C. Tras calentar la mezcla a reflujo durante 2 h se eliminó el exceso de cloruro de tionilo mediante destilación. El residuo aceitoso de color marrón se disolvió en 250 ml de diclorometano.
- 10 La solución se trató con metilamina gas a 0°C hasta que no se observó más reacción exotérmica. La suspensión resultante se diluyó con 1000 ml de diclorometano/agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tres porciones de 300 ml de diclorometano. Se secó el combinado de fases
- 15 orgánicas con sulfato sódico y la concentración dió 53,2 g (98%) del compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido.

MS m/e (%) 171 (M+H⁺, 15)

b) 6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

- 20 A una solución de 3,41 g (20,0 mmol) de 6-cloro-N-metil-nicotinamida en 80 ml de tetrahidrofurano se añadieron gota a gota 50 ml (50 mmol) de una solución 1 M de cloruro de o-tolil-magnesio en tetrahidrofurano a 0°C. Tras completar la adición de la mezcla de reacción se dejó atemperar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se enfrió de nuevo a 0°C, seguido de adición gota a gota de 5,7 ml (100 mmol) de ácido acético y una solución de 5,1 g (22 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 18 ml
- 25

69
67

de tetrahidrofurano Tras completar la adición de la mezcla de reacción se dejó atemperar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min La adición de 30 ml de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico seguida de la dilución con 1
5 litro de acetato de etilo y 200 ml de agua Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 4 porciones de 250 ml de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico El combinado de fases acuosas se extrajo con 3 porciones de 500 ml de acetato de etilo El combinado de fases orgánicas se
10 lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico La concentración dió 5,44 g de un aceite de color marrón-rojo La cromatografía en columna flash proporcionó 2,15 g (41,3 %) del compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido Punto de fu-
15 sión 91-93°C

MS m/e (%) 260 (M⁺, 11)

c) N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida

Una mezcla de 1,00 g (3,84 mmol) de 6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, 0,37 ml (4,22 mmol) de morfolina, 2,0
20 ml (12 mmol) de N-etildisopropilamina y una cantidad catalítica de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina se calentó a 100°C durante toda la noche Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla se disolvió en acetato de etilo y se lavó con dos porciones de agua El combinado de fases acuosas se extrajo
25 con 3 porciones de diclorometano Se secó con sulfato sódico y la concentración dió 1,23 g del producto bruto La cromatografía en columna flash proporcionó 1,11 g (92,9 %) del compuesto del título en forma de sólido de color blanco

apagado Punto de fusión 156-158°C

MS m/e (%) 311 (M⁺, 64)

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

- 5 A una solución de 0,27 g (0,87 mmol) de N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida en 15 ml de tetrahidrofurano, se añadió 1,12 ml de una solución 1 M (1,12 mmol) de hexametildisilazida potásica en tetrahidrofurano a 0°C Tras 30 min se añadieron gota a gota 0,16 ml (0,87 mmol) de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo y la mezcla de reacción se dejó atemperar a temperatura ambiente toda la noche Tratando con agua seguido de extracción con acetato de etilo El combinado de extracciones orgánicas se secó con sulfato sódico y se concentró La cromatografía en columna
- 10
- 15 dió 0,20 g (44%) del compuesto del título en forma de sólido de color blanco

MS m/e (%) 538 (M+H⁺, 100)

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

- 20 A una solución de 0,40 g (0,74 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida en 4 ml de diclorometano se añadieron 0,17 g de ácido 3-cloroperbenzoico (70%, 0,71 mmol) a 0°C Tras 4h la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó
- 25 con 3 porciones de una solución saturada de carbonato sódico El combinado de fases acuosas se extrajo con diclorometano El combinado de fases orgánicas se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico

31
69

y se concentró La cromatografía en columna dió 0,31 g (73%) del compuesto del título en forma de sólido de color blanco

MS m/e (%) 534 (M+H⁺, 100)

- 5 La cristalización de una porción de 100 mg a partir de una mezcla de t-butilmetil éter y ciclohexano proporcionó 90 mg del compuesto del título en forma de cristales de color blanco Punto de fusión 116-117°C

Ejemplo 17

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

a) N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-tiomorfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida

- El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido de color blanco en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico usando tiomorfolina en lugar de 1-terc-butoxicarbonil-piperazina en el paso b) y usando N-metil-6-tiomorfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida en lugar de éster terc-butílico del ácido 4-(5-metilcarbamoyl-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico en el paso c)
- 15
- 20

MS m/e (%) 554 (M+H⁺, 100)

- 25 b) N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida

A una solución de 1,24 g (2,24 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-tiomorfolin-4-il-4-o-

tolil-nicotinamida (paso a)) en 25 ml de metanol se añadie-
ron 689 mg (1,12 mmol) de Oxone® a 0°C Tras completar la
adición de la mezcla de reacción se dejó etemperar a tempe-
ratura ambiente y se agitó durante 1,5 h Tratando con 5 ml
5 de una solución acuosa de 40% de hidrogensulfito sódico
seguido de la adición de 6 ml de una solución 1N de hidró-
xido sódico se ajustó el pH a 7-8 La mezcla se diluyó con
50 ml de agua y se extrajo con 3 porciones de 150 ml de
diclorometano El combinado de extracciones se secó con
10 sulfato sódico y se concentró para dar 1,20 g del producto
bruto La cromatografía flash proporcionó 1,02 g (79,9 %)
del compuesto del título en forma de sólido de color blan-
co
MS m/e (%) 570 (M+H⁺, 100)

15 c) N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-tio-
morfolin-4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida
El compuesto original se obtuvo en forma de sólido de color
blanco en unos rendimientos equiparables de acuerdo con el
procedimiento descrito anteriormente (paso b)) usando N-
20 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-oxo-1λ⁴-
tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida en lugar de N-
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-tiomorfolin-4-il-
4-o-tolil-nicotinamida
MS m/e (%) 586 (M+H⁺, 100)

25 El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo
1

Ejemplo 18

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

A una mezcla de 0,089 ml (1,1 mmol) de N,N-dimetilformamida
5 y 38 mg (0,56 mmol) de imidazol se añadieron gota a gota
0,071 ml (0,56 mmol) de trimetilclorosilano a temperatura
ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se añá-
dieron 0,10 g (0,19 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-N-metil-6-piperazin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida. El
10 baño de hielo se eliminó y la mezcla se continuó agitando
durante toda la noche. La reacción se trató con una mezcla
de 2 ml de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y 4
ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El
combinado de extracciones se secó con sulfato sódico y se
15 concentró. La cromatografía en columna flash proporcionó 81
mg (82%) del compuesto original en forma de sólido de color
blanco.

MS m/e (%) 565 (M+H⁺, 100)

El compuesto del título se obtuvo in accordance con paso h)
20 in Ejemplo 1

Ejemplo 19

N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida

a) N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida

25 El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido de
color blanco en rendimientos comparables de acuerdo con el
procedimiento descrito anteriormente para la preparación
del éster terc-butilico del ácido 4-(5-[(3,5-bis-

trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 13, paso b) usando morfolina en lugar de 1-terc-butoxicarbonil-piperazina

MS m/e (%) 311 (M⁺, 63)

- 5 b) N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto original se obtuvo en forma de sólido de color blanco en rendimientos equiparables de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de la

- 10 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 16, paso d) usando 1-clorometil-2-metilnaftaleno en lugar de bromuro de 3,5-bis-trifluorometil-bencilo

MS m/e (%) 466 (M+H⁺, 100)

- 15 El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo 20

N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-N-naftalen-1-ilmetil-4-o-tolil-nicotinamida

- 20 El compuesto original se obtuvo en forma de un aceite viscoso incoloro en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de la N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 19) usando 1-clorometilnaftaleno en lugar de 1-clorometil-2-metilnaftaleno en el paso b)
- 25

MS m/e (%) 452 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo

75
73

1

Ejemplo 21

N-(2-metoxi-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida

5 El compuesto original se obtuvo en forma de un aceite viscoso incoloro en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación del N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-il-metil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 19) usando el
10 éster 2-metoxi-naftalen-1-il-metílico del ácido toluen-4-sulfónico en lugar de 1-clorometil-2-metilnaftaleno en el paso b)

MS m/e (%) 482 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo

15 1

Ejemplo 22

N-(2-metoxi-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto original se obtuvo en forma de aceite viscoso incoloro en unos rendimientos equiparables de acuerdo con
20 los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de la N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-il-metil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 19) usando cloruro de 2-metoxi-bencilo en lugar de 1-clorometil-2-
25 metilnaftaleno en el paso b)

MS m/e (%) 432 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo

1

76
74

Ejemplo 23

N-(5-cloro-2-metoxi-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto original se obtuvo en forma de sólido de color blanco en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de la N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 19) usando cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencilo en lugar de 1-clorometil-2-metilnaftaleno en el paso b)

MS m/e (%) 466 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo 24

N-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto original se obtuvo en forma de sólido de color blanco en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de la N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 19) usando bromuro de 2-cloro-5-metoxi-bencilo en lugar de 1-clorometil-2-metilnaftaleno en el paso b)

MS m/e (%) 466 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo 25

N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-N-pentafluorofenilmetil-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto original se obtuvo en forma de sólido de color blanco en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de la N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 19) usando bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluoro-bencilo en lugar de 1-clorometil-2-metilnaftaleno en el paso b)

MS m/e (%) 492 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo 26

N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-N-naftalen-2-ilmetil-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto original se obtuvo en forma de sólido de color blanco en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 19) usando 2-clorometil-naftaleno en lugar de 1-clorometil-2-metilnaftaleno en el paso b)

MS m/e (%) 452 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

78
76

Ejemplo 27

N-[2-metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto original se obtuvo en forma de sólido de color
5 blanco en unos rendimientos equiparables de acuerdo con los
procedimientos descritos anteriormente para la preparación
de N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-4-il-
4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 19) usando éster [2-metoxi-
5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-fenil]-metílico del áci-
10 do ácido toluen-4-sulfónico en lugar de 1-clorometil-2-
metilnaftaleno en el paso b)

MS m/e (%) 568 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo
1

15

Ejemplo 28

N-(1,4-dimetoxi-naftalen-2-ilmetil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida

El compuesto original se obtuvo en forma de aceite viscoso
incoloro en unos rendimientos equiparables de acuerdo con
20 los procedimientos descritos anteriormente para la prepara-
ción de N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-6-morfolin-
4-il-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 19) usando 2-
clorometil-1,4-dimetoxi-naftaleno en lugar de 1-clorometil-
2-metilnaftaleno en el paso b)

25 MS m/e (%) 512 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo
1

Ejemplo 29

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

5 Una mezcla de 200 mg (0,33 mmol) de éster etílico del ácido 5'-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (Ejemplo 14), 10 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y 10 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente
10 toda la noche Tras lavar con 2 porciones de acetato de etilo, la fase acuosa se acidificó hasta pH 4 con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico Extracción con diclorometano, secado con sulfato sódico y cromatografía en columna flash proporcionó 81 mg (42%) del compuesto original
15 en forma de sólido de color blanco

MS m/e (%) 580 (M+H⁺, 100)

El N-óxido se obtuvo de acuerdo con el paso h) del Ejemplo 1

Ejemplo A

20 Los comprimidos de la siguiente composición se elaboraron mediante el método usual

	<u>mg/comprimido</u>
Pro-fármaco	5
Lactosa	45
25 Almidón de maíz	15
Célulosa microcristalina	34
Esteareato magnésico	1
Peso del comprimido	100

Ejemplo B

Las cápsulas de la siguiente composición se elaboraron

	<u>mg/cápsula</u>
5 Pro-fármaco	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	5
Peso del contenido de la cápsula	200
10 La sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz se mezclan primero en una mezcladora y entonces se pasan a una máquina de comunicación La mezcla se vuelve a introducir en la mezcladora, se añade el talco y se agita energí-	
camente La mezcla se introduce mediante la máquina apropiada en cápsulas de gelatina duras	

Ejemplo C

Los supositorios de la siguiente composición se elaboraron

	<u>mg/supositorio</u>
20 Pro-fármaco	15
Masa de supositorio	1285
Total	1300

La masa del supositorio se funde en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla energíicamente y se enfría a 45°C

25 Una vez se ha realizado esto, finalmente la sustancia activa en polvo se añade a la mezcla y se agita hasta que se haya dispersado totalmente La mezcla se pone en moldes de supositorios de tamaño adecuado, se deja enfriar, los supo-

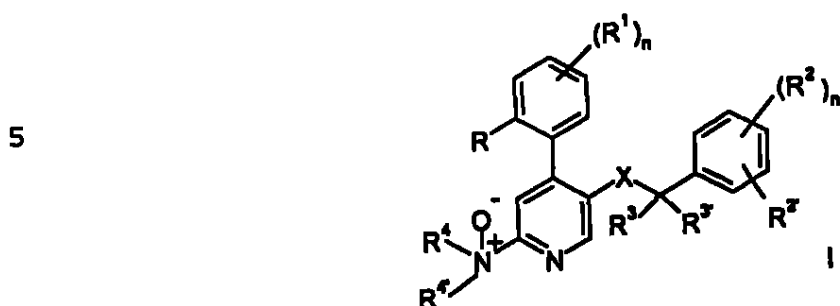
~~81~~
79

-52-

sitorios entonces se sacan de los moldes y se empaquetan en
papel encerado o papel metálico

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 R^{2'} son independientemente uno del otro hidrógeno,
halógeno, trifluorometilo, alcoxilo inferior o ciano,
o

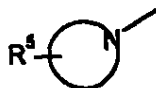
R² y R^{2'} pueden estar juntos -CH=CH-CH=CH-, sustituido
opcionalmente con uno o dos sustituyentes selecciona-
20 dos de alquilo inferior o alcoxilo inferior,

R³, R^{3'} son independientemente uno del otro hidrógeno,
alquilo inferior o cicloalquilo,

R⁴, R⁵ son independientemente uno del otro -(CH₂)_nOR⁶ o
alquilo inferior,

25 o

R⁴ y R⁵ forman juntos con el átomo de N al que están uni-
dos una amina terciaria cíclica 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-
15 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-1 λ^6 -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-carbamoyl]-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-
 5 il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,
 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-
 10 tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida,
 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-
 15 metil-isobutiramida,
 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-
 20 pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
 isobutiramida,
 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)-
 25 4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida o
 2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-
 morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida

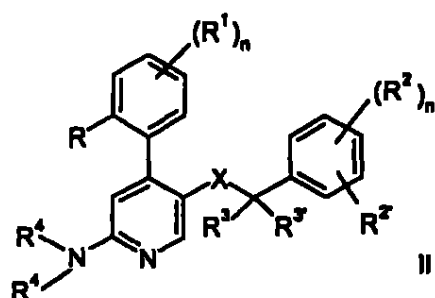
6 Un medicamento que contenga uno o más compuestos de

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

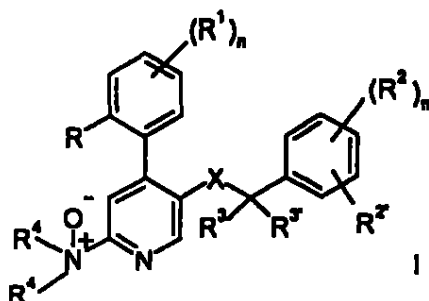
8 Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1, 'cuyo proceso comprende

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

87

85

-58-

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

88
86

TRADUCCION OFICIAL No 2002-12-13-735
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

TRASPASO

Caso 20693

Yo/Nosotros, el/los suscrito/s

Torsten Hoffmann, químico, ciudadano alemán

71 Muttенzerstrasse

CH-4127 Birsfelden, Suiza

Sonia Maria Poli, químico, ciudadano italiano

10 Baerschwielerstrasse

CH-4053 Basilea, Suiza

Patrick Schnider, químico, ciudadano suizo

7 Stallenrain

CH-4104 Oberwil, Suiza

Andrew Sleight, farmacólogo, ciudadano británico

Résidence Le Manoir, 3A Rue de la Lisière

F-68400 Riedisheim, Francia

89
57

CESIONISTA(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor
único/conjunto de la invención llamada

**Derivados de N-Oxidos de 4-fenil-piridina
como fármacos antagonistas del receptor NK1**

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así

País/países	Europa
Fecha(s) de registro	14 de julio de 2000
Numero de registro	00115287 5

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se
reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transfendo todos
los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los
países del mundo al CESIONARIO

F Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países

90
88

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Republica Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, Republica Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE UU , Venezuela

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto para reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud registrada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales

Firmado en Basilea, Suiza, este día 16 de agosto de 2 000
por

(firma ilegible)
Torsten Hoffmann

(firma ilegible)
Sonia Mana Poli

(firma ilegible)

(firma ilegible)

91
89

Patrick Schnider

Andrew Sleight

Se requiere legalización

Legalización

Certificamos que la firma del documento anterior

Torsten Hoffmann, Sonia Maria Poli , Patrick Schnider

todos químicos

Andrew Sleight, farmacólogo

empleados de F Hoffmann-La Roche AG, a quienes conozco personalmente, es genuina

Basilea, Suiza

-7 SEP 2000

No 11'262

Cancillería de Estado de la ciudad de Basilea

(firma ilegible)

Heldi Fischer

Colombia

Caso 20693

Declaración

Yo, el suscrito notario publico por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza, este 11-06-2001 (día once de junio de dos mil uno)

(firma ilegible)

Notario

Leg Prot 2001 No 210

Hay un sello

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 13 de diciembre de 2 002, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

93
91

Traducción oficial del idioma alemán no 212-72

Abajo

(firmado) Dr Peter Kuster, abogado y notano, Peterskirchplatz 12, apartado CH-4001 Basilea, hay un sello seco del notano Dr Peter Kuster en Basilea

Leg Prot 2001 no 201

Apostilla

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1 País Republica Federal de Alemania

Este documento publico

2 ha sido firmado por Dr iur P Kuster

3 en su calidad de notano publico

4 está provisto con el sello del mencionado

Notario
Dr. Peter Kuster
Peterskirchplatz 12
CH-4001 Basilea
Leg. Prot. 2001 no 201

Confirmado

5 en Basilea

6 el 13 de junio de 2001

7 por la Cancilleria de Estado del cantón de Basilea-ciudad

8 bajo el no 5'083/8'448

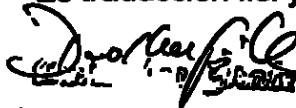
9 Sello

10 Firma

Hay un sello redondo de la Cancillería (firmado) Heidi Fischer
de Estado del cantón de Basilea-ciudad

Heidi Fischer
Cancillería de Estado
del cantón de Basilea-ciudad
no 5'083/8'448
13 de junio de 2001

Es traducción fiel y completa del original


Dorothee Grote, traductora e intérprete oficial
Resolución no 2501 del Ministerio de Justicia 1994
Resolución No. 2501 del Ministerio de Justicia
1994

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Donatello GUTZ
035413

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 DEC 18 P 2 45

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA S.C.

Colombia

Declaration

I, the undersigned notary public, herewith declare that the annexed copy entitled
'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F Hoffmann-La Roche AG

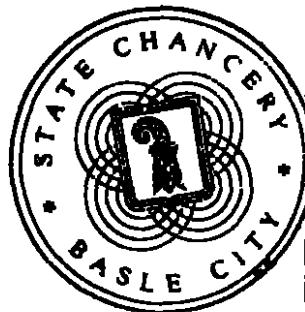
of Basle, Switzerland

Basel/Switzerland this 11-06-2001 (eleventh day of June two thousand and one)

Dr. P. Kuster
M. K.

Dr Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg Prot. 2001 No 210



1	OSTILLE (Convention de la Haye du 5 octobre 1961)
2	in Schweiz (Suisse)
3	seiner ichte Urkunde
4	unterschreiben von <i>P. Kuster</i>
5	in seiner Eigenschaft als <i>Advokat und Notar</i>
6	sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) <i>Basel</i>
7	Bestätigt 13. Juni 2001
8	5 in Basel (Bâle)
9	6 am
10	7 durch die Staatskanzlei des Kantons Basel Stadt
11	8 <i>5031844</i>
12	9 der Stempel
13	10 Unterschrift <i>Heldi Fischer</i>

Assignment

I/WE, the undersigned

Torsten Hoffmann chemist a German citizen
71 Muttenerstrasse
CH-4127 Birsfelden, Switzerland

Sonia Maria Poli, chemist, an Italian citizen
10 Baerschwilerstrasse
CH-4053 Basle, Switzerland

Patrick Schneider, chemist, a Swiss citizen
7 Stallenstrasse
CH-4104 Oberwil, Switzerland

Andrew Sleight, pharmacologist, a British citizen
Résidence Le Manoir, 3A Rue de la Linère
F-68400 Riedisheim, France

ASSIGNOR(S) herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled.

N-Oxides as NK1 Receptor Antagonist Prodrugs of 4-phenyl-pyridine derivatives
~~Prodrugs of 4-phenyl-pyridine derivatives~~

for which the first application(s) was (were) filed as follows

Country/countries	Europe
Filing date(s)	July 14, 2000
Filing number(s)	00115287 5

and that for good and valuable consideration the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE

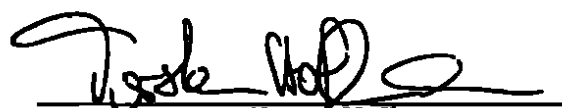
F Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse CH 4070 Basle (Switzerland)

The present assignment is for but is not limited to the following countries.

Argentina Australia Austria, Belgium Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy Japan Kazakhstan Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay U.S.A., Venezuela

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basle Switzerland, this 16th day of August, 2000
by


Torsten Hoffmann


Sonia Maria Poli


Patrick Schneider


Andrew Sleight

Legalization required

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

**Torsten Hoffmann Sonia Maria Poh, Patrick Schneider
all chemists
Andrew Sleight, pharmacologist**

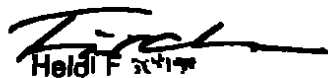
**in the employ of F Hoffmann La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine**

Basle, Switzerland

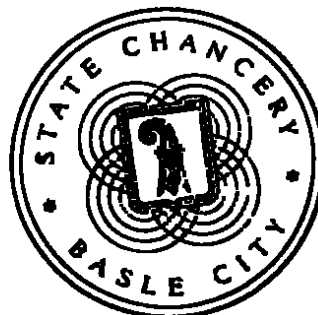
No

11'262

- 7 Sep 2000


Heidi F. Richter

**State Chancellor of the
Canton of Basle-City**



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03000965 00000000
Fecha (RND): 2003-01-09 13 44 11
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA CIA
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicacion de que se solicita la concesion de una patente [✓]
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripcion de la invencion [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [42,3]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representacion gráfica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

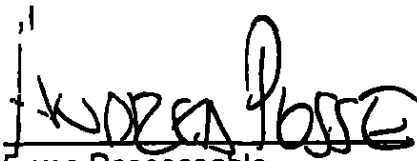
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicacion de que se solicita el registro de un Esquema de trazado []
- Datos de identificacion 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

Fecha _____



Folio 97

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA.	Radicación No	03-0965
	Solicitud Internacional	PCT/EP2001/007850
	Fecha Inicio fase nacional	14/02/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	884
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 31 JUL 2003


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

202051

532