

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENTE

33 003687 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 83002607 00000000 Folios: 79
Fecha (AMD): 2003-01-21 16:33:23
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE EXAMEN DE 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

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: 124 Grenzacherstrasse,
CH-4070 Basle, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3284270 Fax: 8069701

E-mail: jlloco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 8069701

E-mail: jlloco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.158.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: HOFFMANN, Torsten; SCHNIDER, Patrick y STADLER, Heinz

Dirección: Kleinhüninger Strasse 15, 79576 Weil am Rhein; Stallenrain 7, CH-4104 Oberwil y Waldhofstrasse 37, CH-4310 Rheinfelden.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania y Suiza.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/08432

Fecha: 20/07/01

Publicación Internacional No. WO 02/08232 A1

Fecha: 31/01/02

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE NEUROQUININA 1"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 521/00 , A61K 31/463

⑧

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

24/07/00

(31) Número de Solicitud

00115846.8

⑨

Comprobante de Pago No. 02-88,440
03-788

Fecha: Diciembre 24 de 2002
Enero 7 de 2003

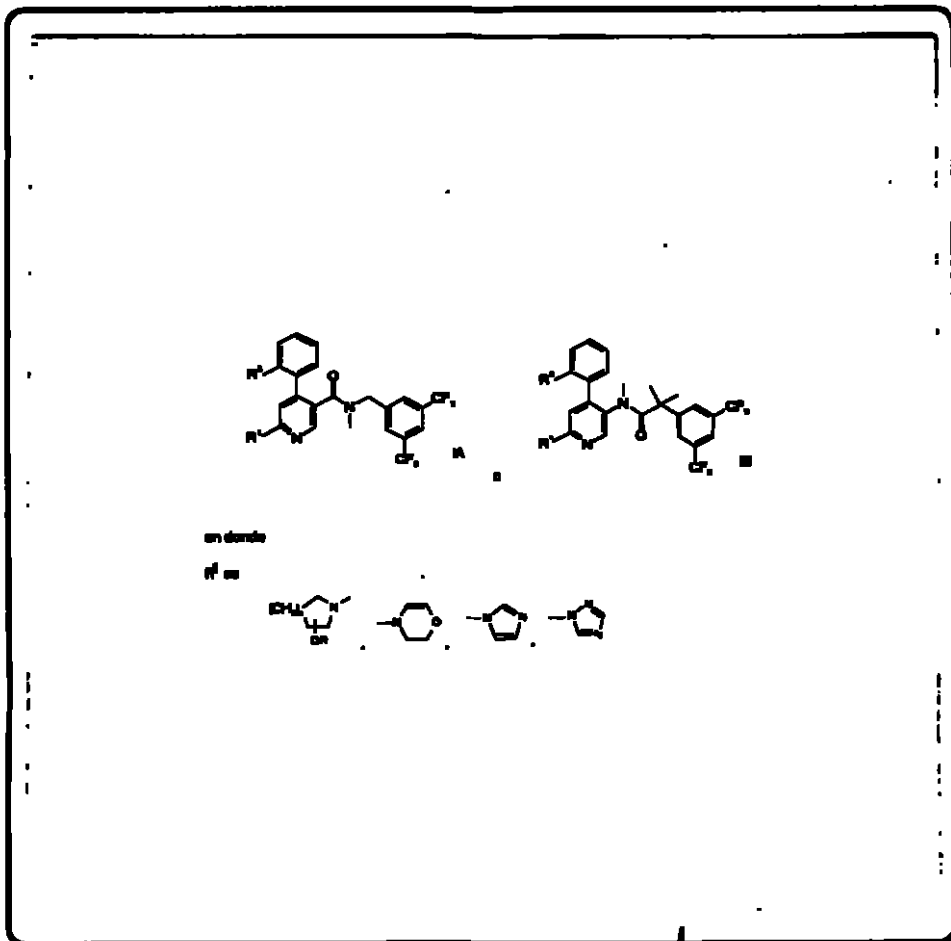
10

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 Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.918-1 T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 83003667 88888888 Folios: 79
 Fecha (A/R): 2003-01-21 16:33:23
 NIT : 900176089-2 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,440
 FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	149,623,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 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@slc.gov.co
 www.slc.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 798
FECHA : ENERO 7 DE 2003

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03003607 00000000 Folios: 79
Fecha (AMB): 2003-01-21 16:33:23
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6382701	07/01/2003	2,001,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
	TOTAL :	22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

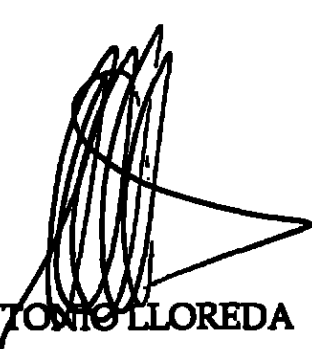
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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 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

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 6º, nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE 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 creyeran 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 árbitros, 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. Czakey
Assistant Manager

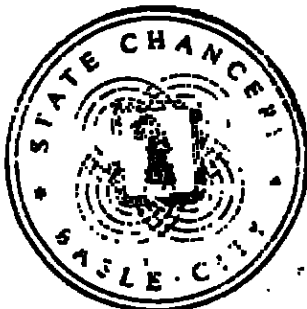
Dr. W. Spoden
Holder of
Procuration

Given and signed this



SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

[Handwritten signature]



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 taxes and costs, to make all other payments prescribed by law, to collect all sums due, in short, to take all those steps which they may deem fit for the protection of our interests, and in case of opposition, to have the proceedings passed over to the courts; we authorize said agents to act on our behalf, as complainants, intervenors or defendants, before the competent authorities, to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, to exercise all further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the 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.

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
Público 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 (Notario 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 Público 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 (Notario 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 (CORPORATION)

Suiza
Ciudad de Basilea (ss)
Condado de

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

Roche AG la compañía nombrada en
el documento, que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Suiza, domiciliada en la ciudad de
Basilea, Suiza, y legalmente constituida para un período 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, fecha Jun. 15/89,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que sobre ella
versa son ciertos los hechos que en ella se expresan.



Not. Fed. Nr. 50/2001

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

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 they are the
Manager and Holder of F.Hoffmann-La
Roche AG, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Switzerland, United States
of America, domiciled at the City of Basel, 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. C. Czekay

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. Ist unterschrieben von Lic. in

B. Rüger

3. in seiner Eigenschaft als Offiz.

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Basel-Stadt

Des Hiesig - 7. März 2002

5. in Basel (Bâle)

6. am

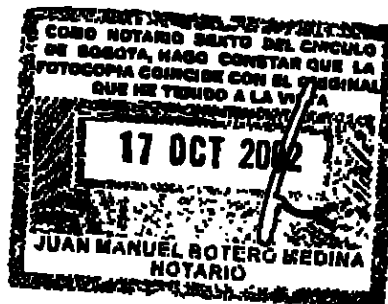
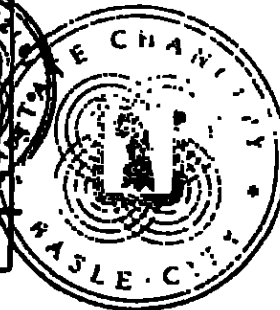
7. durch die Staat-Banklei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. 2725/3

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

Lic. in
Basel-Stadt



7.

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

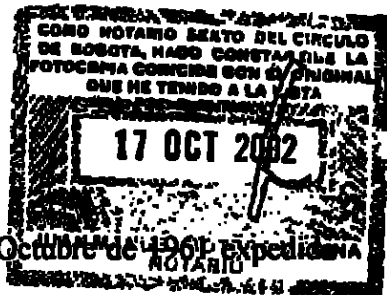
Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial, escritos simultáneamente en inglés y en español.

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

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:

BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Nota. 50/2001



A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 expedida en Alemán. 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 confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

Angela A. Puy
ANGELA A. PUY FLOREZ
Traductor e Intérprete Judicial
Resol. No. 0177 del 91 Ministerio de Justicia

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. Bûrgin, el 2 de marzo 2001.

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Bûrgin

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

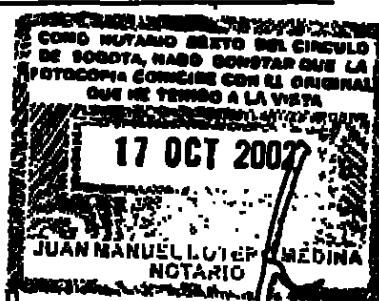
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Heidi Fischer

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.



RECEIVED
CANCILLERIA DE ESTADO
BOGOTA
17 OCT 2002
SP D 1.08
RECEIVED
CANCILLERIA DE ESTADO
BOGOTA
17 OCT 2002
SP D 1.08

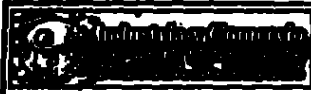
LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 594 del 2001

13

RESEÑA DE RELACIONES
EXISTENTES
429808
COTA FIRMADA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESERTEJA
LAS FUNCIONES MONTAÑAS

DE SE AGREGA
REPRODUCCIÓN DEL TEXTO
2008 APR 23 17:08
SE DE LEYALIZACIONES
SABIA DE BOGOTÁ D.C.





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Incorporated in the United States of America

9

Expediente No		03. 003 677	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA A		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: *sin contenido*

18
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 20705	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 01/08432	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 20/07/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 24/07/2000
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 3 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 Casilla I).

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

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE NEUROQUININA I

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, una vez después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

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

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/08432

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07D521/00 C07D213/82 C07D401/04 C07D213/75 C07D413/04
A61K31/4427 A61K31/465 A61P25/00 A61P29/00

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

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)

EPO-Internacional, WPI Dato, PAJ, 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.
P,X	DE 100 08 042 A (HOFFMANN LA ROCHE) 31 de Agosto de 2000 (2000-08-31) ejemplos 28, 32, 34, 45, 47 reivindicaciones 1-11	1-3, 6, 10-12
A	— IKEURA Y ET AL: "ANTAGONISTAS POTENTES DEL RECEPTOR NK1: SINTESIS Y ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE VARIOS HETEROCICLOS CON UN SUSTITUYENTE N-3, 5-BIS (TRIFLUOROMETIL) BENZIL-N-METILCARBAMOIL" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 45, no. 10, 1997, páginas 1642-1652, XP000910111 ISSN: 0009-2363 resumen; ejemplo 1C — -/-	1,11

☒ 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

'E' 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

'T' 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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

21 de Noviembre de 2001

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

03/12/2001

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Seitner, I

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/08432

45
12

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	NATSUGARI H ET AL: "SUSTANCIA NOVEDOSA, POTENTE Y ACTIVA ORALMENTE DE ANTAGONISTAS P: SINTESIS Y ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE DERIVADOS N-BENCILCARBOXAMIDA DE PIRIDO 3, 4-BIPIRIDINA" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 38, no. 16, 1995, páginas 3106-3120, XP000910106 ISSN: 0022-2623 resumen; ejemplo 1J	1,11
A	HOSOKI R ET AL: "PERFILES FARMACOLOGICOS DE NUEVOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR TAQUIQUININA NK1 NO PEPTIDICOS ACTIVOS" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 341, no. 2/3, 1998, páginas 235-241, XP000909816 ISSN: 0014-2999 resumen; ejemplo II	1,11
A	WO 99 47132 A (NATSUGARI HIDEAKI; DOI TAKAYUKI (JP); IKEURA YOSHINORI (JP); TAKED) 23 de Septiembre de 1999 (1999-09-23) ejemplo referencia 12 reivindicaciones 23-32	1,11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/08432

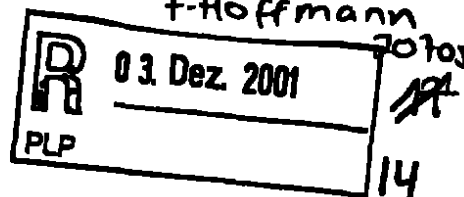
Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
DE 10008042 A	31-08-2000	AU	1946800 A	31-08-2000
		BG	104187 A	30-11-2000
		BR	0000908 A	12-09-2000
		CN	1270959 A	25-10-2000
		DE	10008042 A1	31-08-2000
		EP	1035115 A1	13-09-2000
		FR	2790473 A1	08-09-2000
		GB	2347422 A	06-09-2000
		HR	20000097 A1	31-10-2001
		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
		US	6310664 B1	30-10-2001
WO 9947132 A	23-09-1999	AU	2853299 A	11-10-1999
		BR	9908895 A	05-12-2000
		CN	1291099 T	11-04-2001
		EP	1061926 A2	27-12-2000
		HU	0100934 A2	28-09-2001
		JP	11322748 A	24-11-1999
		WO	9947132 A2	23-09-1999
		NO	20004144 A	10-10-2000

PATENT COOPERATION TREATY

erl. Frist: 3.1.2002

Orientic

+ Uebung:



From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

3.2.2002

To:

Poppe, Regina
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basle
SWITZERLANDDate of mailing
(day/month/year)

03/12/2001

Applicant's or agent's file reference

Case 20705

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP 01/08432

International filing date
(day/month/year)

20/07/2001

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 90bis.1 and 90bis.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 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Maurizio Amodeo

Form PCT/ISA/220 (July 1998)

Bitte sofort
Intragen und ... beschaflen

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 letter 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 19, 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 48.1).

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 48.2).

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/way 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.

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, 16 and 18 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 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 Offices, 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.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 20705	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 01/08432	International filing date (day/month/year) 20/07/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/07/2000
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 3 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:

4-PHENYL-PYRIDINE DERIVATIVES AS NEUROKININ-1 RECEPTOR ANTAGONISTS

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 this international search report, submit comments to this Authority.

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/08432

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D521/00 C07D213/82 C07D401/04 C07D213/75 C07D413/04
A61K31/4427 A61K31/465 A61P25/00 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, 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.
P,X	DE 100 08 042 A (HOFFMANN LA ROCHE) 31 August 2000 (2000-08-31) examples 28,32,34,45,47 claims 1-11	1-3,6, 10-12
A	IKEURA Y ET AL: "POTENT NK1 RECEPTOR ANTAGONISTS: SYNTHESIS AND ANTAGONISTIC ACTIVITY OF VARIOUS HETEROCYCLES WITH AN N-3,5-BIS(TRIFLUOROMETHYL)BENZYL-N-ME THYLCARBAMOYL SUBSTITUENT" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 45, no. 10, 1997, pages 1642-1652, XP000910111 ISSN: 0009-2363 abstract; example 1C -/-	1,11



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 doubts 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
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 2001

Date of mailing of the international search report

03/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/08432

72
19

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NATSUGARI H ET AL: "NOVEL, POTENT, AND ORALLY ACTIVE SUBSTANCE P ANTAGONISTS: SYNTHESIS AND ANTAGONIST ACTIVITY OF N-BENZYL CARBOXAMIDE DERIVATIVES OF PYRIDO[3,4-B]PYRIDINE" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 38, no. 16, 1995, pages 3106-3120, XP000910106 ISSN: 0022-2623 abstract; example 1J	1,11
A	HOSOKI R ET AL: "PHARMACOLOGICAL PROFILES OF NEW ORALLY ACTIVE NONPEPTIDE TACHYKININ NK1 RECEPTOR ANTAGONISTS" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 341, no. 2/3, 1998, pages 235-241, XP000909816 ISSN: 0014-2999 abstract; example II	1,11
A	WO 99 47132 A (NATSUGARI HIDEAKI ; DOI TAKAYUKI (JP); IKEURA YOSHINORI (JP); TAKEDA) 23 September 1999 (1999-09-23) reference example 12 claims 23-32	1,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/08432

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10008042	A	31-08-2000	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
			EP 1035115 A1	13-09-2000
			FR 2790473 A1	08-09-2000
			GB 2347422 A	06-09-2000
			HR 20000097 A1	31-10-2001
			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
			US 6310664 B1	30-10-2001
WO 9947132	A	23-09-1999	AU 2853299 A	11-10-1999
			BR 9908895 A	05-12-2000
			CN 1291099 T	11-04-2001
			EP 1061926 A2	27-12-2000
			HU 0100934 A2	28-09-2001
			JP 11322748 A	24-11-1999
			WO 9947132 A2	23-09-1999
			NO 20004144 A	10-10-2000

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Enero 31, 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/08232 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 521/00, 213/82, 401/04, 213/75, 413/04, A61K 31/4427, 31/465, A61P 25/00, 29/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/BP01/08432

(22) Fecha de Registro Internacional: Julio 20, 2001 (20.07.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: 00115846.8 Julio 24, 2000 (24.07.2000) BP

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

(72) Inventores: HOFFMANN, Torsten; Kleinhüninger Strasse 15, 79576 Weil am Rhein (DE). SCHNIDER, Patrick; Stallenrain 7, CH-4104 Oberwil (CH). STADLER, Heinz; Waldhofstrasse 37, CH-4310 Rheinfelden (CH).

(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, CR, CU, CZ, DE, 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.

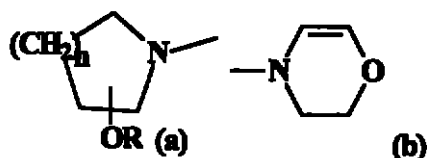
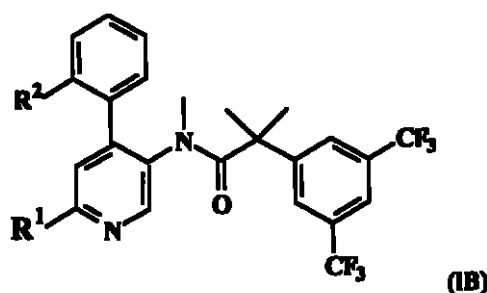
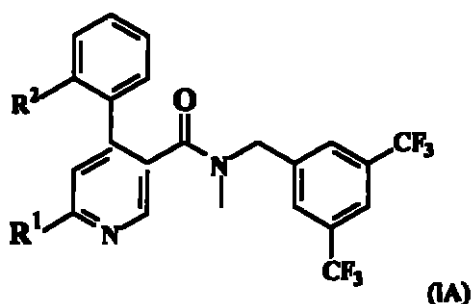
(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,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

Publicado:

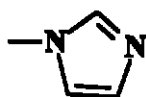
— con reporte de búsqueda internacional
— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibir de modificaciones

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

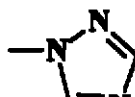
(54) Título: DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE NEUROQUININA 1



(b)



(e)



(d)

(57) Resumen: La invención se refiere a compuestos de fórmulas generales (IA) o (IB) en donde R¹ es (a), (b), (c), (d) o es-NH(CH₂)₂OH, -NR³C(O)CH₃ o -NR³C(O)-ciclopropilo; R² es metilo o cloro; R³ es hidrógeno o metilo; R es hidrógeno o -(CH₂)₂OH; y n es 1 o 2 y sales de adición ácida farmacológicamente aceptables de las mismas. Estos compuestos tienen buena afinidad por el receptor NK-1 y por consiguiente pueden ser empleados en el tratamiento o prevención de enfermedades, relacionadas con este receptor.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY

(43) International Publication Date
31 January 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/08232 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 521/00,
213/82, 401/04, 213/75, 413/04, A61K 31/4427, 31/465,
A61P 25/00, 29/00

(21) International Application Number: PCT/EP01/08432

(22) International Filing Date: 20 July 2001 (20.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
00115846.8 24 July 2000 (24.07.2000) EP

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

(72) Inventors: HOFFMANN, Torsten; Kleinhueniger
Strasse 15, 79576 Weil am Rhein (DE); SCHNIDER,
Patrick; Stallennrain 7, CH-4104 Oberwil (CH);
STADLER, Heinz; Waldhofstrasse 37, CH-4310 Rhein-
felden (CH).

(74) Agent: POPPE, Regius; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle (CH).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CO~~, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, 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.

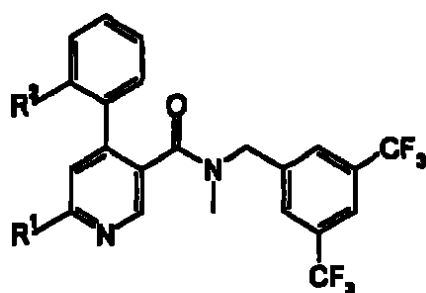
(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,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

Published:

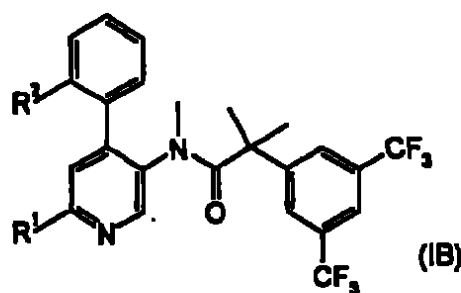
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

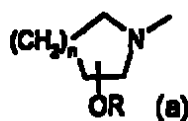
(54) Title: 4-PHENYL-PYRIDINE DERIVATIVES AS NEUROKININ-1 RECEPTOR ANTAGONISTS



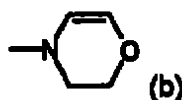
(IA)



(IB)



(a)



(b)



(c)



(d)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formulas (IA) or (IB) wherein R¹ is (a), (b), (c), (d) or is -NH(CH₂)₂OH, -NR³C(O)CH₃ or -NR³C(O)-cyclopropyl; R² is methyl or chloro; R³ is hydrogen or methyl; R is hydrogen or -(CH₂)₂OH; and n is 1 or 2 and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof. These compounds have a good affinity of the NK-1 receptor and therefore they may be used in the treatment or prevention of diseases, related to this receptor.

26
23

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 20705	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 01/08432	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 20/07/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24/07/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D521/00		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. Este reporte 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; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 21/01/2002	Fecha de terminación de este reporte 13/02/2002	
Nombre y dirección de correo de la IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828	

I. Bases del Reporte

1. La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

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

2. La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo, o ser industrialmente aplicable no ha sido y no será materia del examen preliminar internacional (Artículo 34(4) (a) (i) (ii) PCT; ver también reporte de búsqueda internacional) respecto a:

2.1 Solicitudes que tengan una pluralidad innecesaria de reivindicaciones independientes (generalmente no es necesaria más de una reivindicación independiente en la misma categoría; Artículo 6 PCT);

2.2 materia-objeto no buscada (Artículo 17 (2) (a), Regla 66.1 (e) PCT).

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

3. En el grado que el examen preliminar internacional ha sido llevado a cabo (ver ítem III arriba), lo siguiente es puntualizado (Artículo 35 (2) y (3) (b) y Regla 70.7 y 70.8 (ii) PCT):

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como es reivindicada en las reivindicaciones independientes cumple el criterio mencionado en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, parece ser novedoso, involucrar nivel inventivo y ser industrialmente aplicable.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 20705	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IEPA/416)	
International application No. PCT/EP 01/ 08432	International filing date (day/month/year) 20/07/2001	Priority date (day/month/year) 24/07/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07D521/00		
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 consists 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 21/01/2002	Date of completion of this report 13/02/2002
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) 2399-4463	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828



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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP 01/ 08432

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.

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

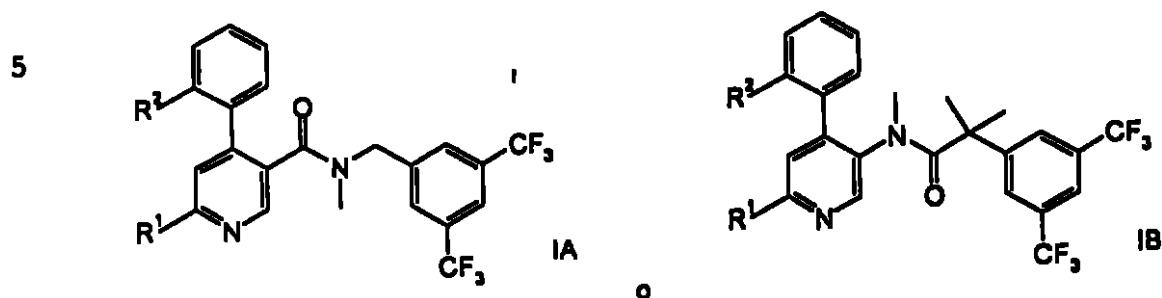
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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.

DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE NEUROQUININA 1

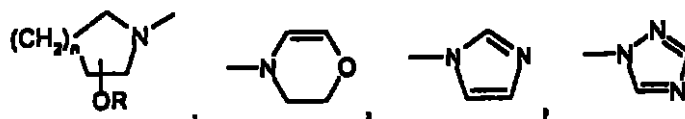
RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

El invento se refiere a compuestos de las fórmulas generales



10 en donde

R¹ es



15 o es -NH(CH₂)₂OH, -NR³C(O)CH₃ o -NR³C(O)-ciclopropilo;

R² es metilo o cloro;

R³ es hidrógeno o metilo;

R es hidrógeno o -(CH₂)₂OH; y

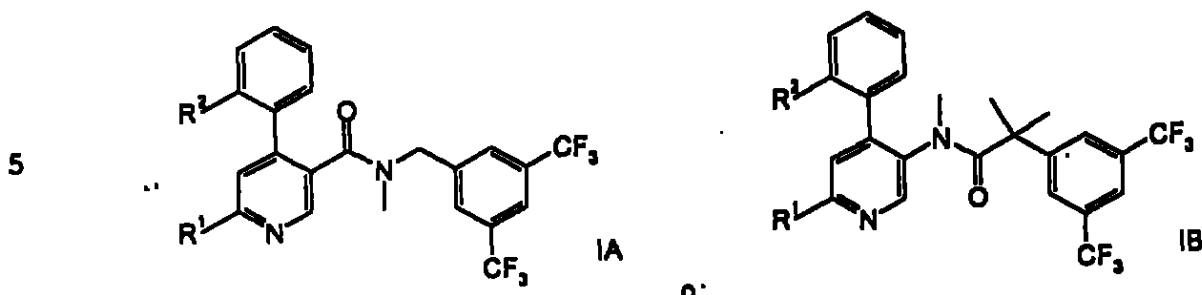
n es 1 o 2

20 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Estos compuestos tienen buena afinidad al receptor de NK-1 y por tanto pueden utilizarse en el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con este receptor.

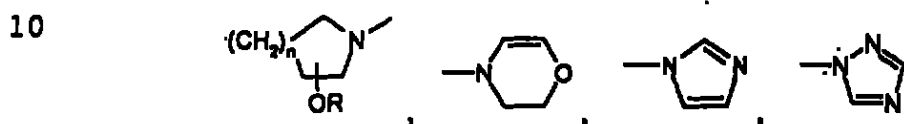
DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE NEUROQUININA 1

El presente invento se refiere a compuestos de las fórmulas generales



en donde

R¹ es



o es $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})$ -ciclopropilo;

R² es metilo o cloro;

15 R³ es hidrógeno o metilo;

R es hidrógeno o $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$; y

n es 1 o 2

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20 Compuestos similares a los descritos en la presente solicitud se han descrito en EP 1035115.

Los compuestos de las fórmulas IA y IB y sus sales se caracterizan por valiosas propiedades terapéuticas. Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos del presente invento son antagonistas del receptor de Neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P). La sustancia P es un undecapéptido que se encuentra en estado natural perteneciente a la familia de taquikina de péptidos, denominándose así este último debido a su pronta acción contractil sobre el tejido del musculo liso

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

El receptor neuropeptídico para la sustancia P (NK-1) se distribuye ampliamente a través del sistema nervioso de mamíferos (especialmente cerebro y ganglios espinales), el sistema circulatorio y tejidos periféricos (especialmente el duodeno y yeyúneo) y están implicados en regular una serie de diversos procesos biológicos.

Las actividades centrales y periféricas de la sustancia de taquinina P de mamíferos se ha asociado con numerosas condiciones inflamatorias incluyendo migraña, artritis reumatoide, asma y enfermedad intestinal inflamatoria así como mediación del reflejo emético y la modulación de trastornos del sistema nervioso central (CNS) tal como enfermedad de Parkinson (Naurosci. Res., 1996, 7, 187-214), ansiedad (Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621) y depresión (Science, 1998, 281, 1640-1645).

Evidencia de la utilidad de los antagonistas receptores de taquikina en dolor, jaqueca, especialmente migraña, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atenuación de retirada de morfina, cambios cardiovasculares, edema, tal como edema causado por lesión térmica, enfermedades inflamatorias crónicas tal como artritis reumatoide, hiperreactividad asmática/bronquial y otras enfermedades respiratorias incluyendo rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, lesión ocular y enfermedades inflamatorias oculares revisadas en "Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Pharmacol., 13,23-93, 1993.

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

Los antagonistas receptores de neuroquinina-1 se utilizan también para el tratamiento de cinetosis y para
10 tratamiento de vómito inducido.

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

15 Además, la US 5.972.938 describe un método para el tratamiento de trastornos psicoimmunológicos o psicosomáticos mediante administración de un receptor de taquikinina, tal como antagonista receptor de NK-1.

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

Los compuestos de las fórmulas IA y IB pueden utilizarse
25 también en forma de sus profarmacos. Ejemplos son ésteres, N-óxidos, fosfato ésteres, glicoamida ésteres, glicérido conjugados y similares. Los profarmacos pueden adicionar al

valor de los presentes compuestos ventajas en adsorción, farmacocinéticas en distribución y transporte al cerebro.

Objetos del presente invento son los compuestos de fórmulas IA y IB y sus sales farmacéuticamente aceptables, la
5 preparación de los compuestos antes citados, medicamentos que los contienen y su preparación así como el empleo de los compuestos antes citados en el control o prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos del tipo referido antes o en la preparación de medicamentos
10 correspondientes.

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

20 Ejemplos preferidos son compuestos de la fórmula IA, en donde R² es metilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-6-

[1,2,4]triazol-1-il-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etilamino)-N-

25 metil-4-o-tolil-nicotinamida,

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-hidroxi-

4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-

carboxílico,

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-(2-hidroxi-etoxi)-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico o

(R)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida.

Se prefieren también compuestos de fórmula IA, en donde R² es cloro.

Un ejemplo de este compuestos es:

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4'-(2-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico.

Ejemplos preferidos son compuestos de la fórmula IB, en donde R² es metilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

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

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,3-dihidro-[1,4]oxazin-4-il)-4-o-tolilpiridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

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

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

(5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropan-carboxílico,

(5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-il)-metil-amida del ácido ciclopropan-carboxílico o

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-imidazol-1-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida.

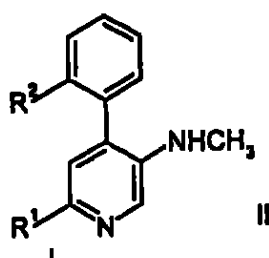
Se prefieren también compuestos de fórmula IB, en donde R² es cloro, por ejemplo el compuesto siguiente:

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

Los presentes compuestos de las fórmulas IA y IB y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse con métodos conocidos en el arte, por ejemplo, con procedimientos descritos a continuación, cuyo procedimiento comprende

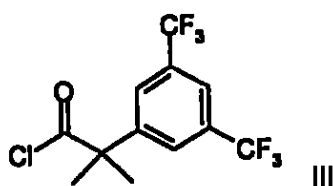
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

15



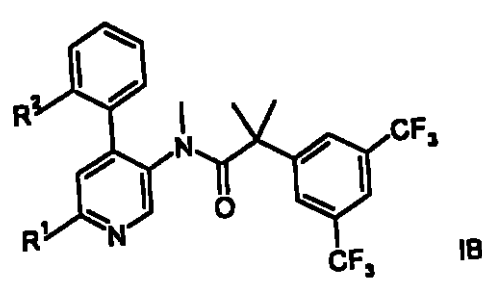
20 con un compuesto de la fórmula

25



a un compuesto de la fórmula

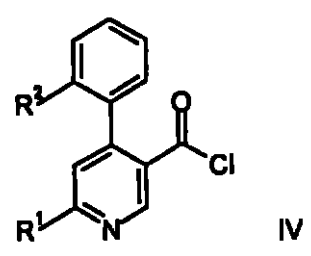
5



en donde R^1 y R^2 tienen el significado antes indicado,
o bien

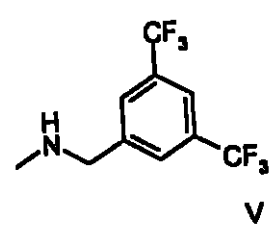
10 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

15

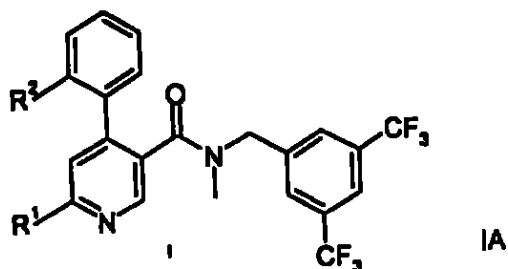


con un compuesto de la fórmula

20



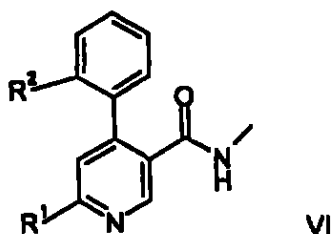
25 para dar un compuesto de la fórmula



5

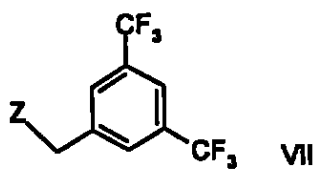
en donde R^1 y R^2 tienen el significado antes indicado,
o bien

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



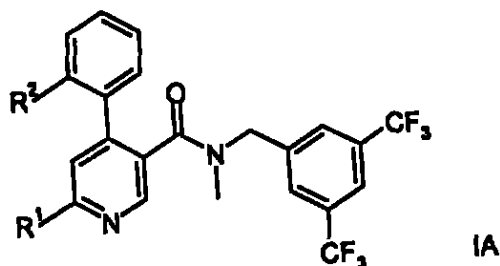
10

con un compuesto de la fórmula



15

a un compuesto de la fórmula



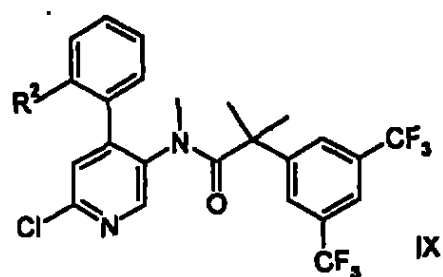
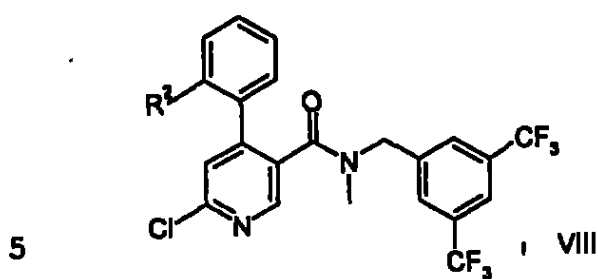
20

25 en donde Z es Cl, Br, I, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ u $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ y las otras
definiciones de los sustituyentes se han dado antes,

o bien

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

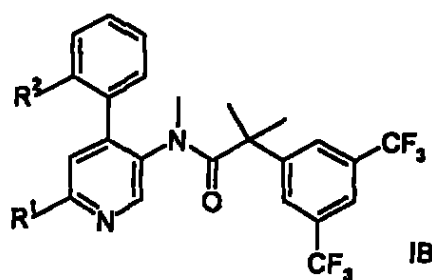
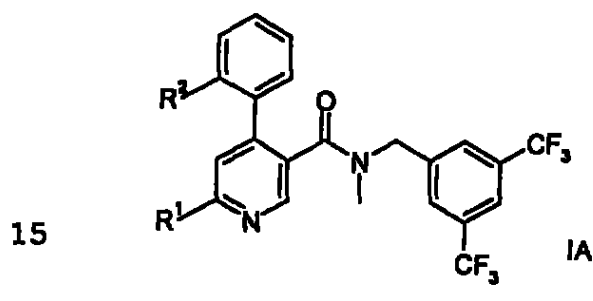
40
37



con un compuesto de la fórmula



10 a un compuesto de las fórmulas



en donde la definición de sustituyentes se ha dado antes, y
20 si se desea, convertir el comuesto obtenido en una sal de
adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

De conformidad con la variante a) del procedimiento se
adiciona DIPEA (N-etildiisopropil-amina) a una mezcla de un
compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III en
25 diclorometano y se agita la mezcla a temperaturas entre 35-40°C.
El comuesto deseado de fórmula IB se aísla después de
purificación con buenos rendimientos.

La variante b) del procedimiento describe la reacción de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V a un compuesto de fórmula IA. La reacción se lleva a cabo en forma convencional, por ejemplo en un disolvente, tal como una mezcla
5 de tolueno y trietilamina. La mezcla se somete a reflujo durante alrededor de 1 hora.

La variante c) del procedimiento describe la reacción de un compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula VIII a un compuesto de fórmula IA. Esta reacción se lleva a cabo mediante
10 desprotonación de un compuesto de fórmula VI con KHMDS (hexametildisilazida potásica) y adición subsiguiente de un compuesto de fórmula VII. Un disolvente apropiado es tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

15 Otro método para la preparación de un compuesto de fórmula IA o IB se describe en la variante d) del procedimiento. Se trata un compuesto de las fórmulas VIII o IX con un compuesto de fórmula XIV, que es, por ejemplo, 1,2,4-triazol, etanolamina, 4-hidroxipiperidina, (R)-3-pirrolidinol o morfolina. La
20 reacción se lleva a cabo en THF, usualmente a 80 - 140°C.

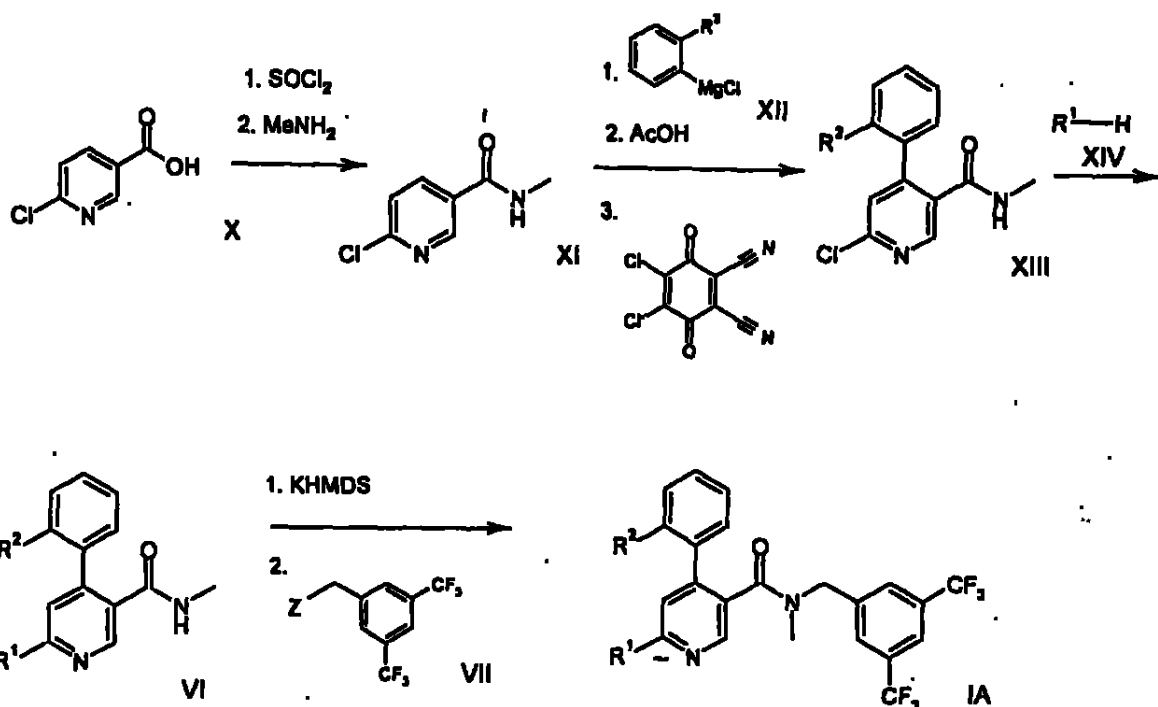
La formación de sal se realiza a temperatura ambiente de conformidad con métodos que son de por si conocidos y que son familiares para cualquier experto en el arte. Entran en consideración no solo sales con ácidos inorgánicos, sino también
25 sales con ácidos orgánicos. Ejemplos de estas sales son clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metan-sulfonatos, p-toluen-sulfonatos y similares.

Los esquemas que siguen 1-3 describen los procedimientos para la preparación de compuestos de las fórmulas IA y IB con mas detalle. Los materiales de partida son compuestos conocidos o pueden prepararse de conformidad con métodos conocidos en el
5 arte.

En los esquemas se han utilizado las abreviaciones siguientes:

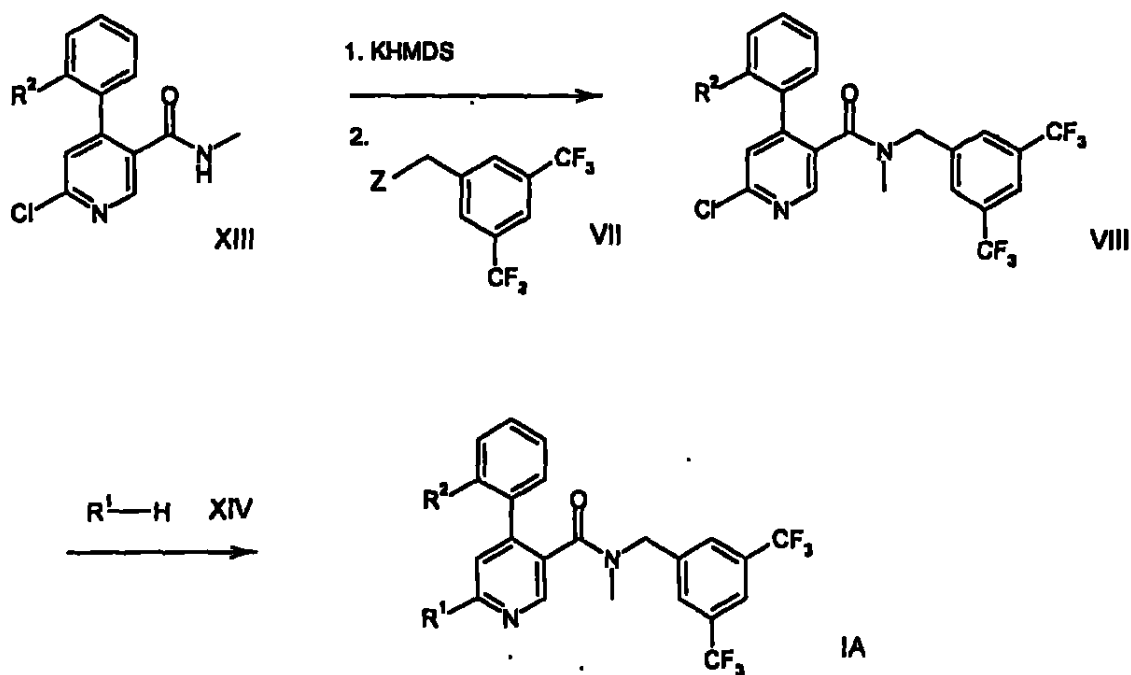
PivCl	cloruro de pivaloilo
THF	tetrahidrofurano
10 TMEDA	N,N,N',N'-tetametiletlen diamina
DIPEA	N-etildisopropil-amina
KHMDS	hexametildisilazida potásica

Esquema 1



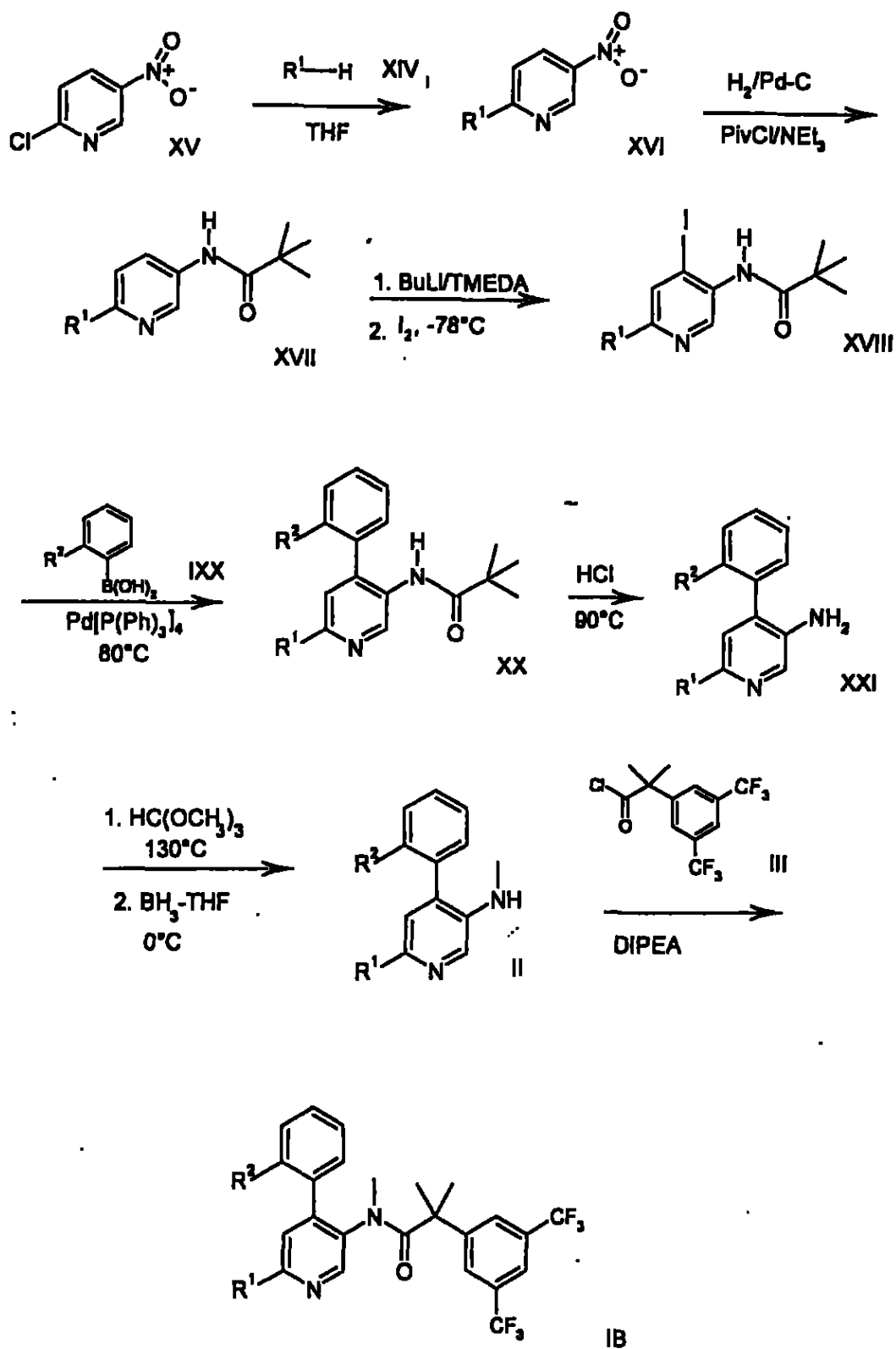
La definición de los sustituyentes se ha descrito antes.

Esquema 2



La definición de los sustituyentes se ha descrito antes.

Esquema 3



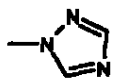
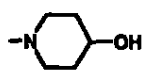
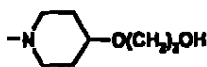
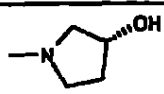
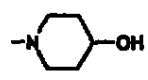
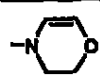
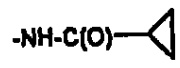
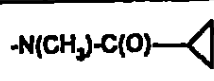
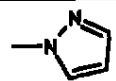
- La definición de los sustituyentes se ha descrito antes.

Como se ha indicado antes los compuestos de las fórmulas IA y IB y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos del presente invento son antagonistas del receptor de la neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P).

Los compuestos se investigaron de conformidad con las pruebas que se ofrecen a continuación.

La afinidad de los comuestos de prueba para el receptor NK₁ se evaluó a receptores de NK₁ en células de CHO infectadas con el receptor de NK₁ humano (utilizando el sistema de expresión de virus Semliki) y radioseñalado con [³H]sustancia P (concentración final 0,6 nM). Se llevaron a cabo ensayos de unión 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 estuvieron constituidos por 250 µl de suspensión de membrana (1,25x10⁵ células/tubo de ensayo), 0,125 µl de tampón de agente de desplazamiento y 125 µl de [³H]sustancia P. Las curvas de desplazamiento se determinaron con por lo menos siete concentraciones del compuesto. Los tubos de ensayo se incubaron durante 60 minutos a tmeperatura ambiente después de cuyo tiempo el contenido de los tubos se filtró rápidamente bajo vacío a través de filtros GF/C preempapados durante 60 minutos con PEI (0,3%) con 2 lavados de 2 ml de tampón de HEPES (50 mM, pH 7,4). La radioactividad retenida sobre los filtros se midió mediante cuenta de escintilación. Todos los ensayos se llevaron a cabo por triplicado en por lo menos 2 experimentos separados.

La afinidad del receptor de NK-1, dada como pKi, está en el alcance entre 8,40 y 9,24 para los compuestos descritos.

pKi	R ¹	R ²	Formula	Expl.
8.4		CH ₃	IA	1
8.87	-NH(CH ₂) ₂ OH	CH ₃	IA	2
8.91		CH ₃	IA	3
9.03		CH ₃	IA	4
9.24		CH ₃	IA	5
9.18		Cl	IA	6
9.16	-NH(CH ₂) ₂ OH	CH ₃	IB	7
9.14	-NH(CH ₂) ₂ OH	Cl	IB	8
8.83		CH ₃	IB	9
8.6	-NHC(O)CH ₃	CH ₃	IB	10
8.71	-N(CH ₃)C(O)CH ₃	CH ₃	IB	11
8.65		CH ₃	IB	12
8.87		CH ₃	IB	13
8.65		CH ₃	IB	14

Los compuestos de las fórmulas IA y IB, así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden adminis-
 5 trarse oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo la administración puede efectuarse también rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo
 10 en forma de soluciones de inyección.

Los compuestos de la formula IA y IB y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de comprimidos, comprimidos
 15 revestidos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Pueden utilizarse como estos excipientes lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., por ejemplo para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

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

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

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

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

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

10 La dosis puede variar dentro de amplios límites y se ajustará, evidentemente, a las exigencias individuales de cada caso particular. En general la dosis efectiva para administración oral o parenteral se encuentra entre 0,01 - 20 mg/kg/día, prefiriéndose una dosis de 0,1 - 10 mg/kg/día para
15 todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un adulto humano con un peso de 70 kg se encuentra por tanto entre 0,7 - 1400 mg por día, de preferencia entre 7 y 700 mg por día.

Los ejemplos que siguen ilustran el presente invento sin limitarlo. Todas las temperaturas se ofrecen en grados Celsius.

20 Ejemplo 1

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-6-[1,2,4]-
triazol-1-il-nicotinamida

a) 6-cloro-N-metil-nicotinamida

A 50 g (317 mmol) de ácido 2-cloronicotínico se
25 adicionaron 230 ml (3,16 mol) de cloruro de tionilo a 0°C. Después de calentamiento de la mezcla a reflujo durante 2 horas se separa mediante destilación exceso de cloruro de tionilo. El residuo parduzco oleoso se disolvió en 250 ml de diclorometano.

Se trató la solución con gas de metilamina a 0°C hasta que dejó de observarse reacción exotérmica. La suspensión resultante se diluyó con 1000 ml de diclorometano/agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con tres porciones de 300 ml de diclorometano. El secado de la fase orgánica con sulfato sódico y concentración dió 53,2 g (98%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido amarillo claro.

MS m/e (%) : 171 (M+H⁺, 15).

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

10 A una solución de 3,41 g (20,0 mmol) de 6-cloro-N-metil-nicotinamida en 80 ml de tetrahidrofurano se adicionó a gotas a 0°C 50 ml (50 mmol) de una solución 1 M de cloruro de o-tolil magnesio en tetrahidrofurano. Después de completada la adición se dejó calentar la mezcla reaccional hasta temperatura ambiente
15 y se agitó durante 1 hora y media. Se enfrió de nuevo la mezcla hasta 0°C, seguido de la adición a gotas 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. Después de completada la adición se dejó calentar la mezcla
20 reaccional hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La adición de 30 ml de solución de hidróxido sódico acuosa 2N fue seguida de dilución con 1 l de acetato de etilo y 200 ml de agua. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con 4 porciones de 250 ml de solución de hidróxido
25 sódico acuosa 2N. Se extrajeron las fases acuosas combinadas con 3 porciones de 500 ml de acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico. La concentración

dió 5,44 g de un aceite pardo-rojo. La cromatografía de columna instantánea dió 2,15 g (41,3%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido amarillo claro.

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

5 c N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

A una solución de 10,0 g (38,4 mmol) de 6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida en 190 ml de tetrahidrofurano se adicionó a 0°C 46 ml de una solución 1 M (46 mmol) de hexametildisilazida potásica en tetrahidrofurano. Después de 30 minutos se adicionó a gotas a la suspensión resultante 8,5 ml (46 mmol) de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo. Después de completada la adición se extrajo el baño refrigerante de hielo-agua y se dejó calentar la mezcla reaccional hasta temperatura ambiente.

15 Después de 2 horas se enfrió la reacción con agua. Se ajustó la mezcla hasta pH 3 con solución acuosa de ácido clorhídrico 1M y se agitó durante 10 minutos. La basificación con solución de hidróxido sódico acuosa 1 M hasta pH 8 fue seguida de concentración para separar el tetrahidrofurano. Se extrajo el

20 residuo acuoso con cuatro porciones de diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato sódico y se concentró, lo que dió 21,4 g de producto crudo. La cromatografía de columna dió 18,4 g (98,5%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco.

25 d) N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-6-[1,2,4]triazol-1-il-nicotinamida

Una mezcla de 1,00 g (2,05 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y

1,42 g (20,5 mmol) de 1,2,4-triazol se agitó a 130°C durante 36 horas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente se purificó la mezcla cruda mediante cromatografía instantánea, lo que dió 0,93 g (87%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco.

MS m/e (%): 520 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 2

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etilamino)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

Una mezcla de 0,837 g (1,72 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y 5,0 ml (83 mmol) de etanolamina se agitó a 100°C durante 48 horas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente se separó etanolamina en exceso bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en una mezcla de acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico acuosa saturada. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dos porciones de acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución de bicarbonato sódico acuosa saturada y agua, se secó con sulfato sódico y se concentró, lo que dió 0,8 g de producto crudo. La cromatografía instantánea dió 0,650 g (73,9%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco.

MS m/e (%): 512 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 3

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

Una mezcla de 10,0 g (20,5 mmol) de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida se agitó a 140°C durante 70 horas 3,1 g (31 mmol) de 4-hidroxipiperidina, 10,6 ml (62 mmol) de N-etildiisopropilamina y 0,13 g (1,0 mmol) de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente se disolvió el residuo en una mezcla de diclorometano y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con cuatro porciones de diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato sódico y se concentró, lo que dió 11,1 g de producto crudo. La cromatografía instantánea dió 9,0 g (80%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco.

MS m/e (%): 552 (M+H⁺, 100), Punto de fusión 150-152°C.

Ejemplo 4

15 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-(2-hidroxi-etoxi)-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

a) (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

25 A una suspensión de 48 mg (1,1 mmol) de hidruro sódico (55% en aceite) y 17 mg (0,045 mmol) de yoduro de tetrabutilamonio en 4,5 ml de tetrahidrofurano seco se adicionó a gotas a 0°C, bajo argón, una solución de 0,50 g (0,91 mmol) de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-(2-hidroxi-etoxi-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico en 4,5 ml de tetrahidrofurano seco. Después de completada la adición se dejó calentar la mezcla reaccional

-23-

hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora se adicionó a gotas 0,23 ml (1,1 mmol) de (2-bromoetoxi)-ter-butil-dimetilsilano. Se calentó la mezcla reaccional hasta 50°C y se agitó durante la noche. Después de enfriamiento hasta 5 temperatura ambiente se enfrió la reacción con la adición de 5 ml de agua. Se ajustó el pH hasta 2 con la adición de solución de ácido clorhídrico acuoso 1 M. Después de 5 minutos se basificó la mezcla con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, se secó con sulfato sódico y se concentró, lo que dió 0,79 g de un aceite amarillo. La cromatografía instantánea dió 0,13 g (20%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco.

MS m/e (%): 710 (M+H⁺, 100).

15 Se recuperó material de partida (0,21 g, 42%).

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

A una solución de 115 mg (0,162 mmol) de (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida del ácido 4-[2-(ter-butil-dimetil-silanoloxi)-etoxi]-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico en 3 ml de tetrahydrofurano seco se adicionó 0,17 ml (0,17 mmol) de una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano a temperatura ambiente bajo argón. Después de agitación durante la noche se diluyó la mezcla reaccional con acetato de etilo y se lavó con agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dos porciones de acetato de etilo. Se lavaron los extractos

orgánicos combinados con dos porciones de agua, se secó con sulfato de magnesio y se concentró, lo que dió 111 mg de un aceite amarillo. La cromatografía instantánea dió 59 mg (61%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco.

5 MS (m/e (%): 596 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 5

(R)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida

10 Se obtuvo el compuesto del epígrafe en forma de una masa amorfa incolora con rendimiento comparable de conformidad con el procedimiento descrito antes para la preparación de (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amida del ácido 4-hidroxi-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico.

MS m/e (%): 538 (M+H⁺, 100).

15 Ejemplo 6

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4'(2-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

20 a) metilamida del ácido 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

25 Se calentó en reflujo, durante la noche, una mezcla de 8,51 g (49,9 mmol) de 6-cloro-N-metil-nicotinamida, 5,66 g (54,9 mmol) de 4-hidroxipiperidina, 26,1 ml (150 ml) de N-etildiisopropilamina y 0,31 g (2,5 mmol) de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente se transfirió la mezcla cruda a una columna de cromatografía instantánea. La elución dió 10,1 g (86,1%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido amarillo claro.

MS m/e (%): 236 ($M+H^+$, 100).

b) metilamida del ácido 4-(ter-butil-dimetil-silaniloxy)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una
5 mezcla de 10,1 g (42,9 mmol) de metilamida del ácido 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico, 8,0 g (52 mmol) de ter-butildimetilclorosilano y 6,5 g (94 mmol) de imidazol en 90 ml de N,N-dimetilformamida. Se enfrió la reacción con agua. Se extrajo la suspensión resultante con
10 acetato de etilo. Se lavó el extracto orgánico con 3 porciones de agua. Se extrajeron las fases acuosas combinadas con 3 porciones de diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato sódico, se concentró y se secó en vacío (0,5 mbar) a 80°C. La cromatografía de columna instantánea dió
15 14,6 g (97,3%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido amarillo claro.

MS m/e (%): 349 (M^+ , 21).

c) metilamida del ácido 4-(ter-butil-dimetil-silaniloxy)-4'-yodo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

20 A una solución de 500 mg (1,43 mmol) de metilamida del ácido 4-(ter-butil-dimetil-silaniloxy)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico, se adicionó a gotas, durante 10 minutos, a -78°C bajo argón, 1,7 ml (11 mmol) de N,N,N',N'-tetrametil-etilendiamina y 1,0 ml (5,7 mmol) de 2,2,6,6-tetrametilpiridina en 9,5 ml de tetrahidrofurano seco se
25 adicionó a gotas, durante 10 minutos, a -78°C bajo argón, 7,2 ml (11 mmol) de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. Se agitó la solución resultante a -78°C durante 30 minutos, se

calentó hasta -20°C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. Después de enfriamiento de la mezcla reaccional hasta -78°C se adicionó a gotas bajo argón una solución de 2,92 g (11,5 mmol) de yodo en 7 ml de tetrahidrofurano seco. Se mantuvo la
 5 suspensión resultante a -78°C durante 2 horas y a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se virtió la suspensión en una solución de 12,4 g (50,0 mmol) de pentahidrato de tiosulfato sódico en 50 ml de hielo-agua. Se extrajo la suspensión amarilla resutlante con dos porciones de
 10 250 ml de éter ter-butil metílico. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con 2 porciones de una solución de cloruro amónico acuoso saturada, se secó con sulfato sódico y se concentró. La cromatografía instantánea dió 495 mg (72,8%) del compuesto del epígrafe en forma de una masa amorfa desteñida.
 15 MS m/e (%): 476 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

d) metilamida del ácido 4-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-4'-(2-cloro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

Una mezcla de 480 mg (1,01 mmol) de metilamida de ácido
 20 4-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-4'-yodo, 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico, 174 mg (1,11 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico, 6 ml de dimetoxietano y 1 ml de una solución acuosa de 2 M de carbonato sódico se desoxigenó mediante ciclos de congelación-decongelación. Después de la adición de 60 mg
 25 (0,052 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se agitó la mezcla reaccional a 90°C durante 3 horas. El enfriamiento hasta temperatura ambiente fue seguido de dilución con agua y de extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto orgánico

con soluciones de carbonato sódico y cloruro sódico acuoso saturado, se secó con sulfato sódico y se concentró. La cromatografía de columna dió 425 mg (91,5%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido desteñado.

5 MS m/e (%): 460 (M+H⁺, 100).

e) (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-(ter-butyl-dimetil-silani-loxi)-4'-(2-cloro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

Se obtuvo el compuesto del epígrafe en forma de una
10 espuma desteñida con rendimiento del 49% de conformidad con el
procedimiento descrito antes para la preparación de N-(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida
utilizando metilamida del ácido 4-(ter-butyl-dimetil-silani-
loxi)-4'-(2-cloro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridi-
15 nil-5'-carboxílico en lugar de 6-cloro-N-metil-4-o-tolil-
nicotinamida.

MS m/e (%): 685 (M⁺, 40).

f) (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4'-(2-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

Se obtuvo el compuesto del epígrafe en forma de un
sólido blanco con rendimiento del 82% de conformidad con el
procedimiento descrito antes para la preparación de (3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-(2-hidroxi-
25 etoxi)-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-
carboxílico utilizando (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-
amida del ácido 4-(ter-butyl-dimetil-silani-loxi)-4'-(2-cloro-
fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico en

lugar de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-[2-(ter-butil-dimetil-silanoloxi)-etoxi]-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico.

MS m/e (%): 572 (M+H⁺, 100).

5 Ejemplo 7

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

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

Punto de fusión 142-143°C.

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

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

deseada de conformidad con análisis mediante cromatografía de capa fina.

Se disolvió este producto crudo en una mezcla de 240 ml de tetrahidrofurano y 60 ml de éter dietílico. Después de enfriamiento hasta 0°C se adicionaron 26 ml (189 mmol) de trietilamina en una porción. Se prosiguió la agitación mientras se adicionaban a gotas, dentro de un periodo de 10 minutos, 23 g (189 mmol) de cloruro de pivaloilo. Se extrajo el baño de hielo y se agitó la mezcla reaccional durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se separó el disolvente en vacío y se suspendió el residuo en 200 ml de solución de bicarbonato sódico 1N. Se extrajo el producto tres veces con porciones de 200 ml de diclorometano, se secó (sulfato sódico) y se evaporó. La recristalización del residuo sólido en acetato de etilo/hexano 1:8 dió 28,6 (86%) del compuesto del epígrafe en forma de cristales blancos.

MS m/e (%): 264 (M+H⁺, 100).

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'-tetrametiletilendiamina bajo argón en 600 ml de tetrahidrofurano se enfrió en un baño de hielo hasta -78°C. Dentro de 1 hora se adicionó a gotas 202 ml (324 mmol) de una solución de n-butil-litio 1,6 N en hexano. Se dejó calentar la mezcla reaccional hasta -35°C durante la noche. Después de enfriamiento de nuevo hasta -78°C se adicionó a gotas, durante 15 minutos, 37 g (146 mmol) de yodo disuelto en 60 ml de

tetrahidrofurano. Se sustituyó el baño de hielo seco por un
baño de hielo y se adicionó dentro de 10 minutos una solución de
90 g (363 mmol) de pentahidrato de tiosulfato sódico en 250 ml
de agua cuando la temperatura de la mezcla reaccional había
5 alcanzado 0°C. Luego se adicionaron 1000 ml de éter dietílico y
se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa dos veces
con 500 ml de diclorometano y se secaron las fases orgánicas
combinadas (sulfato de magnesio) y se evaporó. La cromatografía
instantánea dió 15,6 g (37%) del compuesto del epígrafe en forma
10 de un aceite pardo claro que cristalizó después de reposo a
temperatura ambiente.

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

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

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

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 solución de ácido clorhídrico 3 N y 5 ml de 1-propanol se calentó hasta 90-95°C durante la noche. Se enfrió la mezcla reaccional hasta temperatura ambiente, se lavó con tres porciones de 20 ml de éter dietílico y se filtró sobre celite. Se diluyó el filtrado con 20 ml de agua y se ajustó hasta pH 7-8 con la adición de solución de hidróxido sódico al 28% bajo enfriamiento por hielo. Se extrajo el producto con cuatro porciones de 100 ml de diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 50 ml de salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó, lo que dió 2,31 g (cuantitativo) del compuesto del epígrafe en forma de una espuma blanca.

MS m/e (%): 269 (M⁺, 100).

15 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 trimetilortoformato y 3 gotas de ácido trifluoroacético se calentó durante 2 horas a 130°C. Se evaporó la mezcla reaccional y se secó en vacío durante 30 minutos. Se disolvió el aceite residual en 5 ml de tetrahydrofurano y se adicionó a gotas bajo enfriamiento por hielo a 630 mg (16,6 mmol) de hidruro de litio aluminio en 20 ml de tetrahydrofurano. Se agitó la mezcla reaccional durante 1 hora a temperatura ambiente, se enfrió hasta 0°C de nuevo y se acidificó (pH 1-2) mediante adición de solución de ácido clorhídrico al 28%. Después de agitación durante 5 minutos se adicionó solución de hidróxido sódico al 28% para alcanzar pH 10. Se filtró la solución sobre celite, se evaporó y purificó

mediante cromatografía instantánea, lo que dió 1,56 g (66%) del compuesto del epígrafe en forma de una espuma blanca.

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

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

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-etildiisopropilamina en 15 ml de diclorometano se enfrió en un baño de hielo y se adicionó a gotas 1,8 g (5,67 mmol) de cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo. Se calentó la mezcla reaccional hasta 35-40°C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente de nuevo y se agitó con 25 ml de solución de bicarbonato sódico saturada. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas (sulfato de magnesio) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, lo que dió 2,9 g (cuantitativo) del compuesto del epígrafe en forma de cristales blancos. Punto de fusión 131-132°C.

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

Una mezcla de 1,0 g (1,76 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida, 100 mg (0,48 mmol) de cloruro de rutenio(III) hidrato, 832 mg (3,87 mmol) de peryodato sódico, 3,5 ml de tetracloruro de carbono, 3,5 ml de acetonitrilo y 5,3 ml de agua se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. Se adicionó diclorometano, se separó la fase orgánica, se lavó con

solución de hidrogensulfito sódico y se filtró sobre celite. Al filtrado se adicionaron 10 ml de solución de hidróxido potásico 1N y 20 ml de metanol. Después de calentamiento de la mezcla durante 1 hora a 40°C se separaron los disolventes en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, lo que dió 352 mg (37%) del compuesto del epígrafe, en forma de espuma parda clara.

MS m/e (%): 540 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 8

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

Se obtuvo el compuesto del epígrafe en forma de una espuma parda clara con rendimiento comparable de conformidad con los procedimientos descritos antes para la preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2-hidroxi-etilamino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida utilizando ácido cloroborónico en lugar de ácido o-tolilborónico en la etapa d).

MS m/e (%): 560 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 9

20 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,3-dihidro-[1,4]oxazin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

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

A una suspensión enfriada por hielo de 1,2 g (7,1 mmol) de óxido de rutenio(IV) hidrato en una mezcla de 50 ml de tetracloruro de carbono y 50 ml de agua se adicionó 9,0 g (42 mmol) de peryodato sódico. Después de agitación durante 30 minutos se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa

dos veces con porciones de 10 ml de tetracloruro de carbon .
Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre celite, se
enfrió hasta 0°C y se adicionaron lentamente a una solución
enfriada por hielo de 2,0 g (3,54 mmol) de 2-(3,5-bis-tri-
5 fluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-
3-il)-isobutiramida en 20 ml de tetracloruro de carbono. Se
agitó la mezcla durante 15 minutos mas a 0°C, se filtró sobre
celite y se evaporó. El residuo se purificó mediante
cromatografía instantánea y dió 704 mg (34%) del compuesto del
10 epígrafe en forma de espuma incolora.

MS m/e (%): 580 (M+H⁺, 100).

b) (RS)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-
morfolin-4-il)-4-o-tolilpiridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

A una solución enfriada por hielo de 494 mg (0,852 mmol)
15 de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(3-oxo-morfo-
lin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida en 5 ml de
metanol y 5 ml de tetrahidrofurano se adicionó 635 mg (1,70
mmol) de cloruro de cerio (III) heptahidrato. Después de
agitación durante 5 minutos se adicionaron 64 mg (1,70 mmol) de
20 borohidruro sódico en dos porciones dentro de 2 minutos.
Después de agitación durante 3 horas a 0°C se adicionó 1 ml de
acetona y se prosiguió la agitación durante 10 minutos. Se
separó el disolvente, se re-disolvió el residuo en acetato de
etilo y se lavó la fase orgánica con solución saturada de
25 carbonato sódico, se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó.
El material crudo se purificó mediante cromatografía
instantánea, lo que dió 87 mg (16%) del compuesto del epígrafe
en forma de cristales blancos. MS m/e (%): 582 (M+H⁺, 100).

c) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,3-dihidro-[1,4]oxazin-4-il)-4-o-tolilpiridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

A una solución de 65 mg (0,11 mmol) de (RS)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-
5 piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida en 2 ml de cloroformo se adicionaron unas pocas gotas de una solución de ácido clorhídrico 2,3 N en éter dietílico. Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas se lavó la fase orgánica con solución saturada de carbonato sódico, se secó (sulfato de
10 magnesio) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, lo que dió 47 mg (75%) del compuesto del epígrafe en forma de espuma blanca.

MS m/e (%): 564 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 10

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

a) N2-bencil-N5-metil-4-o-tolil-piridin-2,5-diamina

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo los procedimientos descritos antes para la síntesis de metil-(6-
20 morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-amina.

MS m/e (%): 304 (M+H⁺, 100).

b) Ester bencílico del ácido bencil-(5-metilamino-4-o-tolil-piridin-2-il)-carbámico

A una solución de 2,03 g (6,7 mmol) de N2-bencil-N5-
25 metil-4-o-tolil-piridin-2,5-diamina en 100 ml de diclorometano y 40 ml de N-etildiisopropilamina se adicionó a gotas a 0°C una solución de 2,1 ml (14,09 mmol) de cloroformato de bencilo en 50 ml de diclorometano. Después de agitación durante 2 horas a

temperatura ambiente se lavó la mezcla reaccional con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. La cromatografía del residuo dió 2,36 g (80%) del compuesto del epígrafe en forma de cristales pardos claros.

5 Punto de fusión 110-112°C.

MS m/e (%): 438 (M+H⁺, 100).

c) Ester bencilico del ácido bencil-(5-([2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino)-4-o-tolil-piridin-2-il)-carbámico

10 A una solución de 1,075 g (2,5 mmol) de éster bencilico del ácido bencil-(5-metilamino-4-o-tolil-piridin-2-il)-carbámico en 10 ml de diclorometano y 1 ml de N-etildiisopropilamida se
adicionó a gotas a 0°C una solución de 1,15 g (3,5 mmol) de
cloruro de ácido 2-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-2-metil-
15 propiónico en 2 ml de diclorometano y se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Se lavó la solución con agua (20 ml), solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se
20 evaporó. La cromatografía del residuo dió 1,15 g (62 %) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo.

MS m/e (%): 720 (M+H⁺, 100).

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

A una solución de 973 mg (1,35 mmol) de éster bencilico
25 del ácido bencil-(5-([2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino)-4-o-tolil-piridin-2-il)-carbámico en 13 ml de metanol y 1 ml de N,N-dimetilformamida se adicionaron 40 mg de paladio sobre carbón activado al 10% y se hidrogenó la

mezcla (temperatura ambiente, 1 bar) durante 1 hora. La filtración del catalizador y evaporación del filtrado dió 795 mg (cuantitativo) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo.

5 MS m/e (%): 586 ($M+H^+$, 100).

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

Una solución de 750 mg (1,28 mmol) de N-(6-bencilamino-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-
10 metil-isobutiramida en 25 ml de una solución 5 N de ácido clorhídrico en etanol se evaporó hasta sequedad y se disolvió el residuo en 30 ml de metanol y se hidrogenó en presencia de 60 mg de paladio sobre carbón activado al 10% (temperatura ambiente, 10 bar) durante 20 horas. Después de filtración del catalizador
15 y evaporación del disolvente se disolvió el residuo en 30 ml de acetato de etilo, se lavó dos veces con solución acuosa saturada de hidrogencarbonato sódico y se secó (sulfato de magnesio). La evaporación de la solución dió 514 mg (81%) del compuesto del epígrafe en forma de cristales pardos claros.

20 MS m/e (%): 496 ($M+H^+$, 100).

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

A una solución de 100 mg (0,20 mmol) de N-(6-amino-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-
25 isobutiramida en 3 ml de diclorometano se adicionaron 27 mg (0,21 mmol) de N-etildisopropilamina y 70 mg (0,69 mmol) de anhídrido acético. Después de agitación durante la noche se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante

cromatografía instantánea, lo que dió 100 mg (92%) del compuesto del epígrafe en forma de sólido blanco.

MS m/e (%): 537 (M^+ , 68), 282 (100).

Ejemplo 11

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

A una solución de 60 mg (0,11 mmol) de N-(6-acetilamino-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida en 2 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente bajo argón se adicionó a gotas 0,13 ml (0,12 mmol) de una solución 1M de hexametildisilazida potásica en tetrahidrofurano. Se prosiguió la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente y se adicionaron 17 mg (0,12 mmol) de yoduro de metilo. Después de agitación durante la noche se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, lo que dió 40 mg (65%) del compuesto del epígrafe en forma de espuma blanca.

MSm/e (%): 574 ($M+Na^+$, 17), 552 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 12

20 (5-([2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino)-4-o-tolil-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropancarboxílico

A una solución de 100 mg (0,20 mmol) de N-(6-amino-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida en 3 ml de diclorometano se adicionaron 2 ml de piridina y 23 mg (0,22 mmol) de cloruro de ácido ciclopropancarboxílico a 0°C. Después de agitación durante 2 días a temperatura ambiente se separó el disolvente en vacío y

se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, lo que dió 61 mg (54%) del compuesto del epígrafe en forma de sólido blanco.

MS m/e (%): 586 (M+Na⁺, 25), 564 (M+H⁺, 100).

5 Ejemplo 13

(5-([2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino)-4-o-tolil-piridin-2-il)-metil-amida del ácido ciclopropancarboxílico

Se preparó el compuesto del epígrafe en forma de una espuma blanca con rendimiento comparable de conformidad con el procedimiento descrito antes para la preparación de N-[6-(acetil-metil-amino)-4-o-tolilpiridin-3-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida utilizando (5-([2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]metil-amino)-4-o-tolil-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropancarboxílico en lugar de N-(6-acetilamino-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida.

MS m/e (%): 600 (M+Na⁺, 22), 578 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 14

20 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-imidazol-1-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metilisobutiramida

a) 6-imidazol-1-il-4-o-tolil-piridin-3-ilamina

Se obtuvo el compuesto del epígrafe en forma de una espuma parda clara de conformidad con los procedimientos antes descritos para la preparación de 6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-ilamina (Ejemplo 7, etapa e)) utilizando imidazol en lugar de morfolina en la etapa a).

MS m/e (%): 251 (M+H⁺, 100).

b) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-imidazol-1-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida

Se obtuvo el compuesto del epígrafe en forma de cristales amarillos de conformidad con el procedimiento descrito antes para la preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida (Ejemplo 7, etapa g)) utilizando 6-imidazol-1-il-4-o-tolil-piridin-3-ilamina en lugar de metil-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-amina.

10 MS m/e (%): 532 (M^+ , 100).

c) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-imidazol-1-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida

Se obtuvo el compuesto del epígrafe en forma de cristales blancos de conformidad con el procedimiento descrito antes para la preparación de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida (Ejemplo 1, etapa c)) utilizando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-imidazol-1-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida en lugar de 6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida y yoduro de metilo en lugar de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo.

MS m/e (%): 547 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo A

En la forma usual se prepararon comprimidos de la composición siguiente:

		<u>mg/comprimido</u>
5	Sustancia activa	5
	Lactosa	45
	Almidón de maíz	15
	Celulosa microcristalina	34
	Estearato de magnesio	1
10	Peso por comprimido	100

Ejemplo B

Se preparan cápsulas de la composición siguiente:

	<u>mg/cápsula</u>
Sustancia activa	10
15 Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	5
Peso del relleno de cápsula	200

Se mezcla primero en una mezcladora la sustancia activa, lactosa y almidón de maíz y luego en una máquina trituratora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora, se adiciona el talco y se mezcla a fondo. La mezcla se envasa a máquina en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo C

25 Se preparan supositorios de la composición siguiente:

	<u>mg/supositorio</u>
Sustancia activa	15
Masa de supositorio	1285

-42-

Total 1300

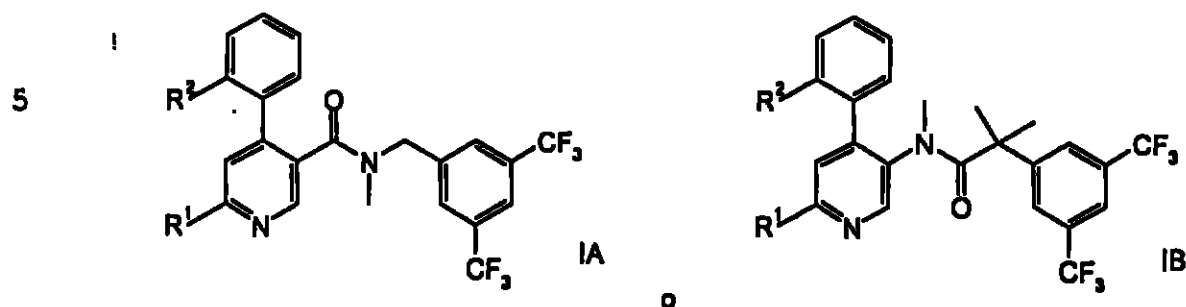
Se funde la masa de supositorio en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla a fondo y se enfría hasta 45°C. Luego se adiciona la sustancia activa finalmente pulverizada y se
5 agita hasta que se ha dispersado por completo. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio de tamaño apropiado, se deja enfriar, luego se extraen los supositorios de los moldes y se envasan individualmente en papel de cera o lámina metálica.

- . -

10

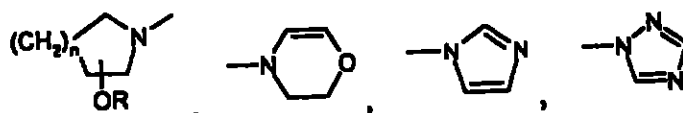
REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de las fórmula generales



10 en donde

R¹ es



15 o es -NH(CH₂)₂OH, -NR³C(O)CH₃ o -NR³C(O)-ciclopropilo;

R² es metilo o cloro;

R³ es hidrógeno o metilo;

R es hidrógeno o -(CH₂)₂OH; y

n es 1 o 2

20 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

2.- Un compuesto de fórmula IA de conformidad con la reivindicación 1, en donde R² es metilo.

3.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2 que es

25 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-6-

[1,2,4]triazol-1-il-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etilamino)-N-

metil-4-o-tolil-nicotinamida,

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

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-(2-hidroxi-etoxi)-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico o

(R)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida.

4.- Un compuesto de fórmula IA, de conformidad con la reivindicación 1, en donde R² es cloro.

5.- Un compuesto, de conformidad con la reivindicación 4, que es

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4'-(2-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico.

6.- Un compuesto de fórmula IB de conformidad con la reivindicación 1, en donde R² es metilo.

7.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6, que es

donde R² es metilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

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

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,3-dihidro-[1,4]oxazin-4-il)-4-o-tolilpiridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

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

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

(5-{{2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil}-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropan-carboxílico,

(5-{{2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil}-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-il)-metil-amida del ácido ciclopropan-carboxílico o

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-imidazol-1-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida.

8.- Un compuesto de fórmula IB, de conformidad con la reivindicación 1, en donde R² es cloro.

9.- Un compuesto, de conformidad con la reivindicación 8, que es

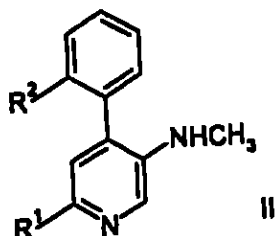
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-il]-N-metil-isobutyramida.

10.- Un medicamento que contiene uno o mas compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

11.- Un medicamento, de conformidad con la reivindicación 10, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con antagonistas receptores de NK-1.

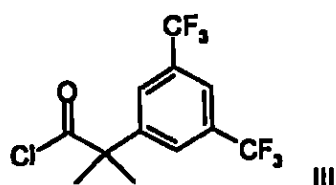
12.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

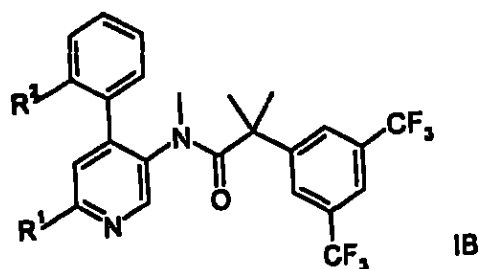


con un compuesto de la fórmula

5



10 a un compuesto de la fórmula



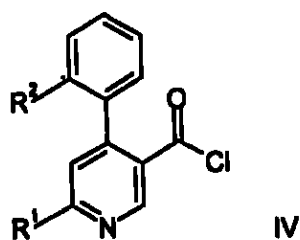
15

en donde R^1 y R^2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

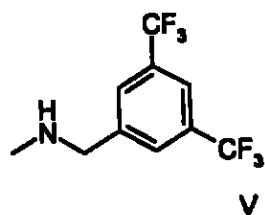
o bien

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20

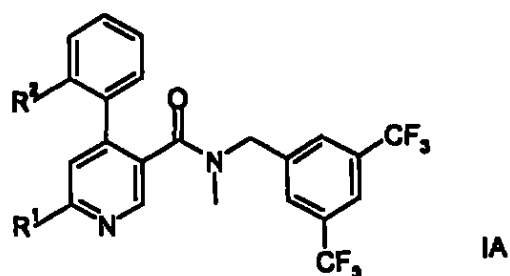


25 con un compuesto de la fórmula



para dar un compuesto de la fórmula

5

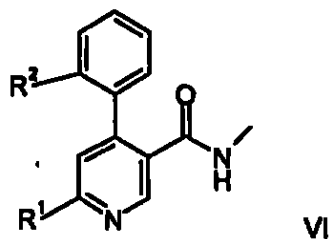


10

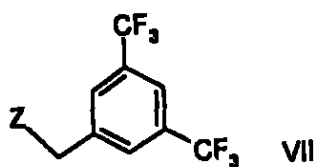
en donde R^1 y R^2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

o bien

15 c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

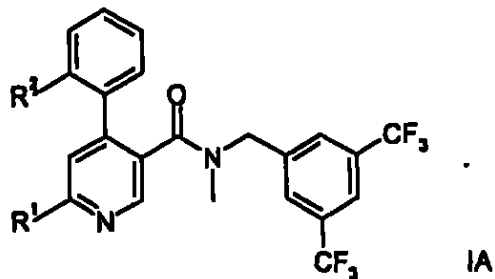


20 con un compuesto de la fórmula



25

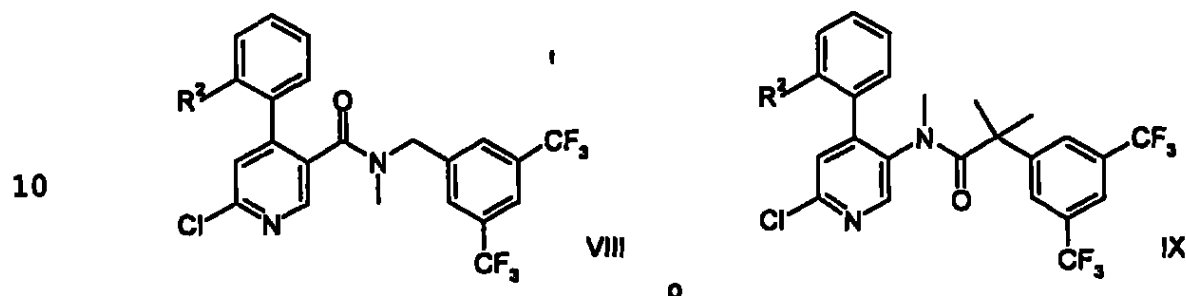
a un compuesto de la fórmula



en donde Z es Cl, Br, I, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ u $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ y las otras definiciones de los sustituyentes se han dado en la reivindicación 1,

5 o bien

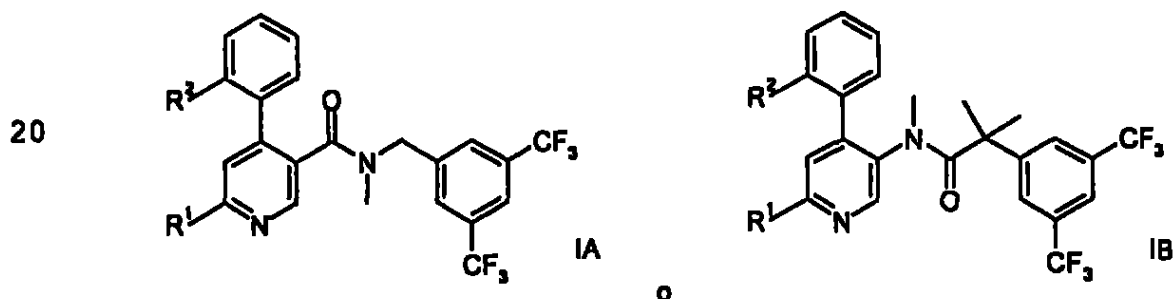
d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



a un compuesto de las fórmulas



25 en donde la definición de sustituyentes se ha dado en la reivindicación 1, y

si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

-49-

13.- Un compuesto, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, siempre que se prepare con un procedimiento de conformidad con la reivindicación 12, o con un método equivalente.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT.

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicacion de que se solicita la concesion de una patente ☒ 1
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripcion de la invencion ☒ 31
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2,3

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representacion grafica 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. ☐
- Representacion grafica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 83883667 88268883

Folios: 79

Fecha: Fecha (ACT): 2003-01-21 16:33:23

Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2826 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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