

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03003687 00000002

Folios: 15

Fecha (UMB): 2003-07-01 17:04:50

Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invención Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE 4-FENIL-
PIRIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE
NEUROQUININA 1".-Clase C07D 521/00.-Expediente número
03-003.687.-

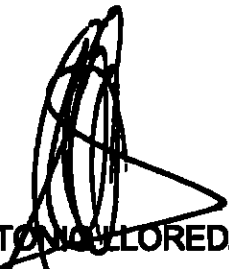
1. Me refiero a mi memorial de 3 de Marzo de 2003.
2. Por medio del presente me permito manifestar a usted que en ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado al momento de su presentación en Fase Nacional, quedando con 13 reivindicaciones.

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

3. Por consiguiente anexo me permito presentar copia del capítulo reivindicatorio correspondiente a la solicitud de la referencia, que consta de 16 reivindicaciones, tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional, junto con su traducción.

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

Señor Superintendente,



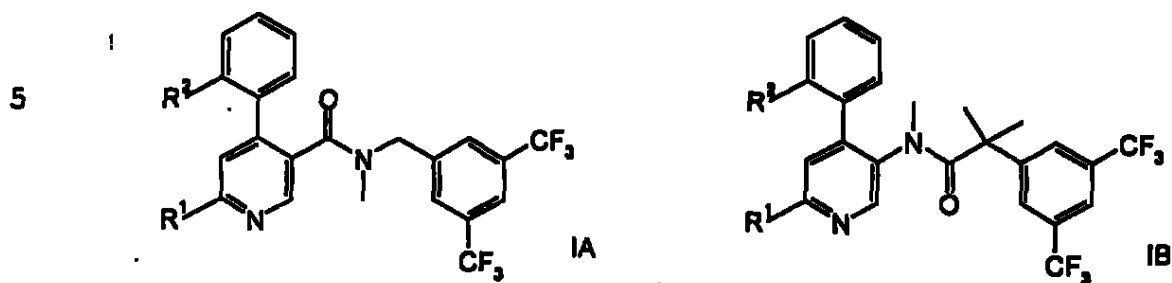
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

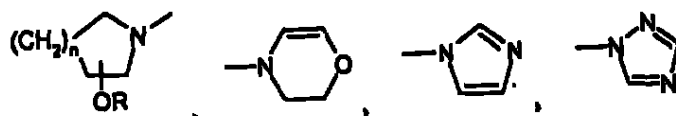
REIVINDICACIONES

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-étilamino)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

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

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

4.- Un compuesto de fórmula IA, de conformidad con la
10 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-hidroxí-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-
15 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

20 donde R² es metilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

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

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

25 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 R^2 es cloro.

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

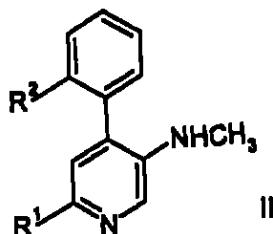
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-il]-N-metil-isobutyramida.

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.

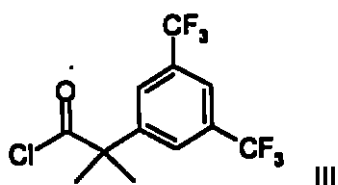
12.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

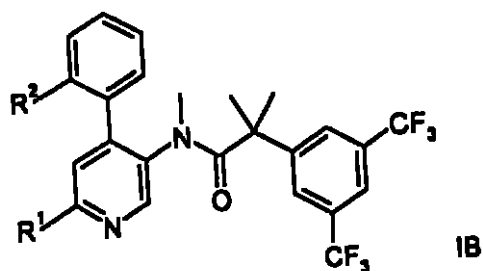


con un compuesto de la fórmula

5



10. a un compuesto de la fórmula



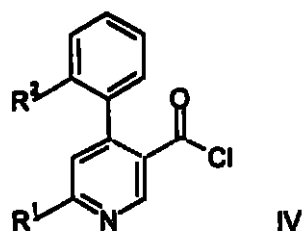
15

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

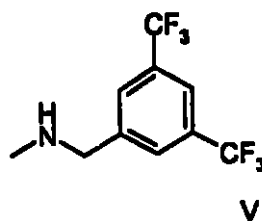
o bien

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20

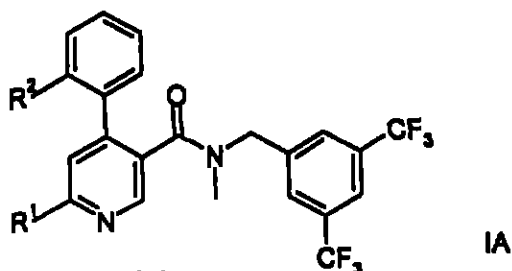


25 con un compuesto de la fórmula



para dar un compuesto de la fórmula

5

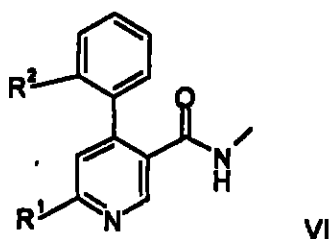


10.

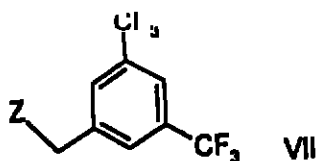
en donde R^1 y R^2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

o bien

15 c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

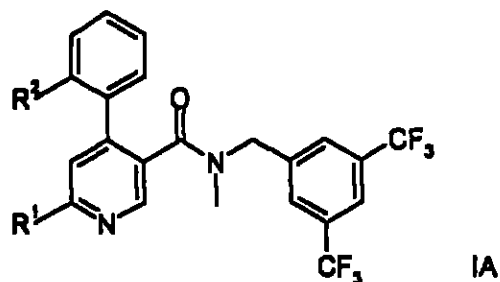


20 con un compuesto de la fórmula



25

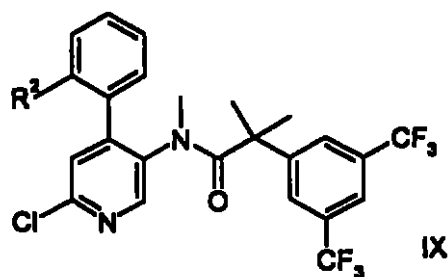
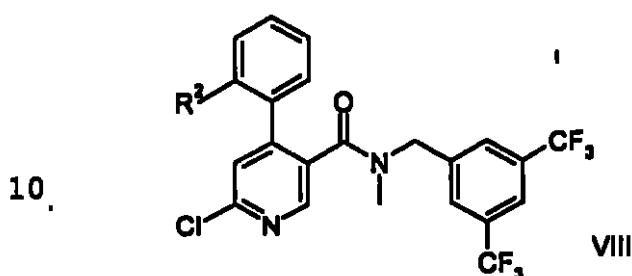
a un compuesto de la fórmula



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

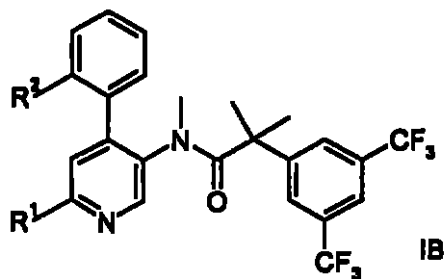
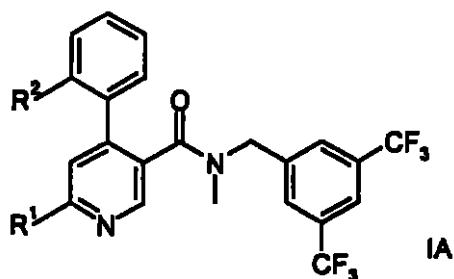
15

R^1H

XIV

a un compuesto de las fórmulas

20



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.

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.

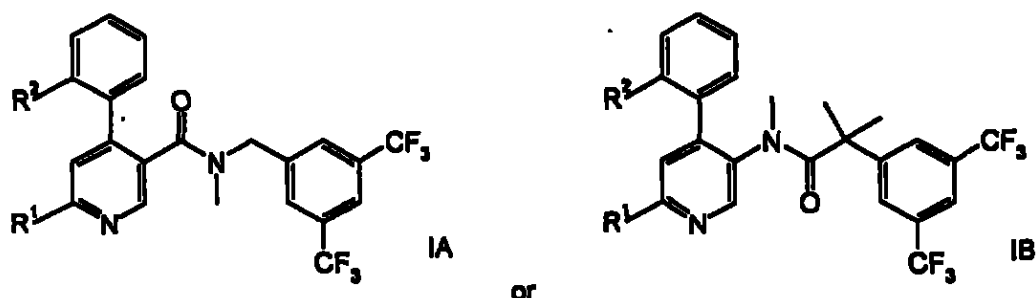
5 14.- El empleo de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con antagonistas receptores de NK-1.

10 15.- El empleo de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de medicamentos que contienen uno o mas compuestos de fórmula I para el tratamiento de enfermedades relacionadas con antagonistas receptores de NK-1.

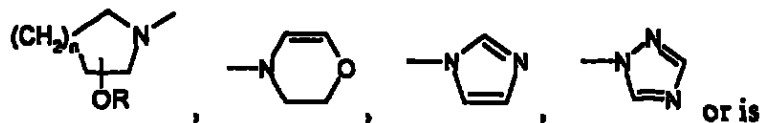
16.- El invento como se ha descrito anteriormente.

Claims

1. Compounds of the general formulas



5 wherein

 R^1 is-NH(CH₂)₂OH, -NR³C(O)CH₃, or -NR³C(O)-cyclopropyl; R^2 is methyl or chloro;10 R^3 is hydrogen or methyl; R is hydrogen or -(CH₂)₂OH; and; n is 1 or 2

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

2. A compound of formula IA according to claim 1, wherein R^2 is methyl.

15 3. A compound according to claim 2, which is

N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-6-[1,2,4]triazol-1-yl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(2-hydroxy-ethylamino)-N-methyl-4-o-tolyl-
 nicotinamide,

- 4-hydroxy-4'-o-tolyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(2-hydroxy-ethoxy)-4'-o-tolyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide or
5 (R)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide.

4. A compound of formula IA according to claim 1, wherein R² is chloro.

5. A compound according to claim 4, which is

- 4'-(2-chloro-phenyl)-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-carboxylic acid
10 (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide.

6. A compound of formula IB according to claim 1, wherein R² is methyl.

7. A compound according to claim 6, which is

- 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(2-hydroxy-ethylamino)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
15 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(2,3-dihydro-[1,4]oxazin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
N-(6-acetylamino-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-isobutyramide,
N-[6-(acetyl-methyl-amino)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-
20 N-methyl-isobutyramide,
cyclopropanecarboxylic acid (5-([2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propionyl]-methyl-amino)-4-o-tolyl-pyridin-2-yl)-amide,
cyclopropanecarboxylic acid (5-([2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propionyl]-methyl-amino)-4-o-tolyl-pyridin-2-yl)-methyl-amide or
25 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(6-imidazol-1-yl-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-N-methyl-isobutyramide.

8. A compound of formula IB according to claim 1, wherein R² is chloro.

9. A compound according to claim 8, which is

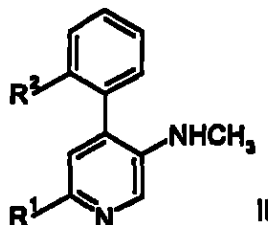
- 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-(2-hydroxy-ethylamino)-
30 pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide.

10. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1-9 and pharmaceutically acceptable excipients.

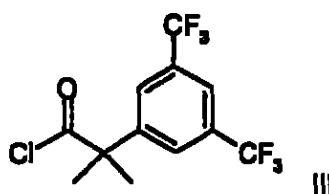
11. A medicament according to claim 10 for the treatment of diseases related to NK-1 receptor antagonists.

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

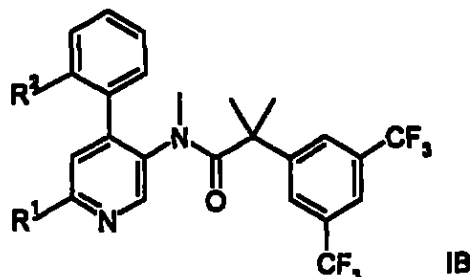
5 a) reacting a compound of formula



with a compound of formula



to a compound of formula

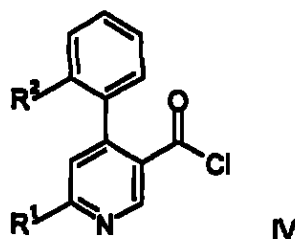


10 ;

wherein R^1 and R^2 have the significances given in claim 1,

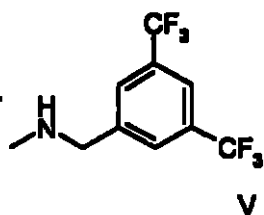
or

b) reacting a compound of formula

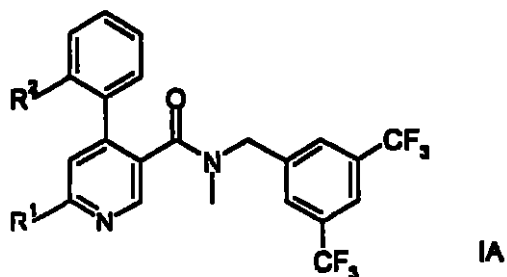


15 with a compound of formula

- 33 -

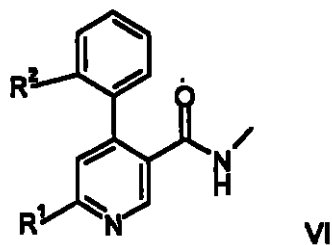


to give a compound of formula

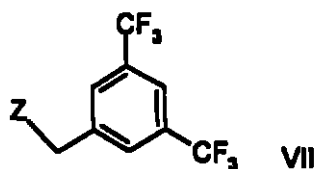


wherein R^1 and R^2 have the significances given in claim 1, or

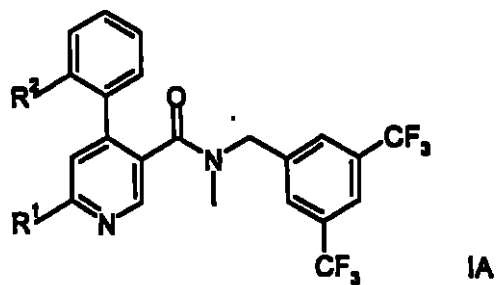
5 c) reacting a compound of formula



with a compound of formula

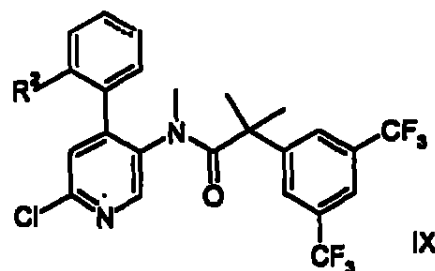
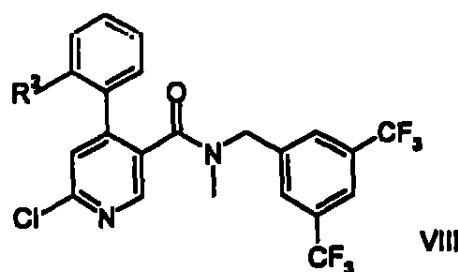


to a compound of formula



wherein Z is Cl, Br, I, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ or $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ and the other definitions of substituents are given in claim 1, or

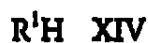
d) reacting a compound of formula



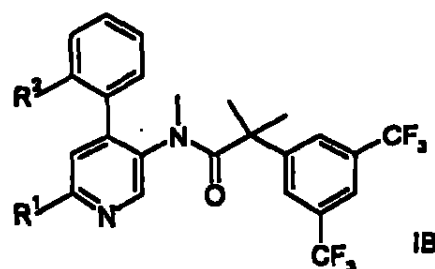
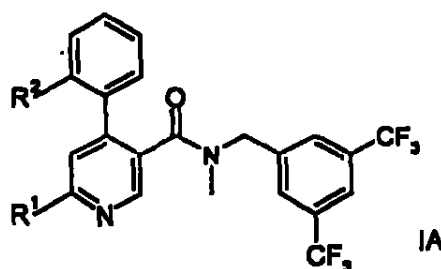
or

5

with a compound of formula



to a compound of formulas



or

10

wherein the definition of substituents is given in claim 1,

and

if desired, converting the compound obtained into a pharmaceutically acceptable acid addition salt.

15

13. A compound according to any one of claims 1-9, whenever prepared by a process as claimed in claim 12 or by an equivalent method.

14. The use of a compound in any one of claims 1-9 for the treatment of diseases related to NK-1 receptor antagonists.

15. The use of a compound in any one of claims 1-9 for the manufacture of medicaments containing one or more compounds of formula I for the treatment of diseases related to NK-1 receptor antagonists.

16. The invention as hereinbefore described.