

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: **P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE 4-FENIL-PIRIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NEUROQUININA-1".-Clase C07D 213/74.-Expediente número 03-008.794.-**

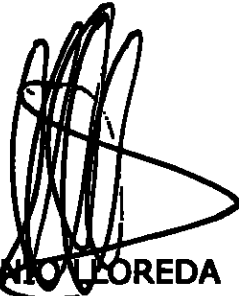
1. Me refiero a mi a mi memorial de 3 de Marzo de 2003.
2. Por medio del presente me permito manifestar a usted que en ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado al momento de su presentación en Fase Nacional, quedando con 19 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 22 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,

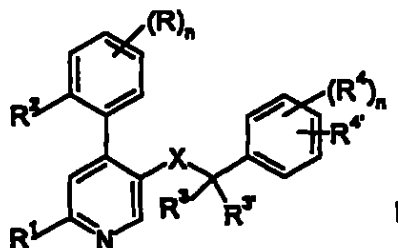


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

196

Claims

1. Compounds of the general formula



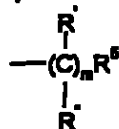
5 wherein

R is hydrogen or halogen;

R¹ is $-(C\equiv C)_m R^{1'}$ or $-(CR'=CR'')_m R^{1'}$
wherein R¹' is

a) halogen,

10 b) cyano, or the following groups:



c) ,

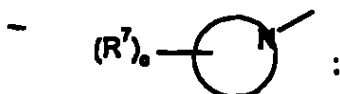
d) $-C(O)NR'R''$,e) $-C(O)O(CH_2)_m R^5$,f) $-C(O)R^5$,15 g) $-N(OH)-(CH_2)_m R^5$,h) $-NR'C(O)-(CH_2)_m R^5$,i) $-N[C(O)-R']_2$,j) $-OR^6$,k) $-(CH_2)_m-SR^6$, $-(CH_2)_m-S(O)R^6$, or $-(CH_2)_m-S(O)_2R^6$,20 l) aryl, optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_n OR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ or $-C(O)R'$,

m) is a five or six membered heteroaryl group, containing one to four heteroatoms, selected from N, O or S and may be optionally substituted by one or more

25 substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_n OR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$ or $-C(O)R'$,

n) is a five or six membered saturated cyclic tertiary amine of the group

197



which may contain one additional heteroatom, selected from N, O or S,

R'/R'' are independently from each other hydrogen, hydroxy, lower alkyl, cycloalkyl or aryl, wherein the lower alkyl, cycloalkyl or aryl group may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR'''R'''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'''$, $-C(O)NR'''R'''$, $-C(O)OR'''$ or $-C(O)R'''$,

R'''/R'''' are independently from each other hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl or aryl,

R^5 is hydrogen, cyano, hydroxy, halogen, trifluoromethyl, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$ or aryl, optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ or $-C(O)R'$, or is a five or six membered heteroaryl group, containing one to four heteroatoms, selected from N, O or S and may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ or $-C(O)R'$,

R^6 is hydrogen, lower alkyl, trifluoromethyl, or aryl, wherein the lower alkyl or aryl group may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR'R''$, nitro, $-C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)OR'$ or $-C(O)R'$, or is a five or six membered heteroaryl group, containing one to four heteroatoms, selected from N, O or S and may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ or $-C(O)R'$,

R^7 is $-C(O)-(CH_2)_mOH$ or an oxo group;

R^2 hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen or CF_3 ;

R^3/R^3' are independently from each other hydrogen, lower alkyl or form together with the carbon atom to which they are attached a cycloalkyl group;

R^4/R^4' are independently from each other hydrogen, halogen, CF_3 , lower alkyl or lower alkoxy;

R and R² or R⁴ and R^{4'} may be together $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, optionally substituted by one or two substituents selected from lower alkyl, halogen or lower alkoxy;

X is $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)-$, $(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^8)-$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})-$ or $-\text{N}(\text{R}^8)-(\text{CH}_2)_p-$; wherein R⁸ is hydrogen or lower alkyl;

5 n is 1 or 2;

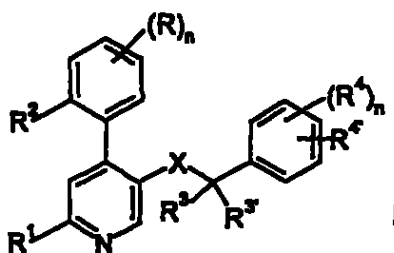
m is 0, 1, 2, 3 or 4;

o is 1 or 2; and

p is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

10 2. Compounds of the general formula



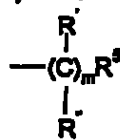
wherein

R is hydrogen or halogen;

15 R¹ is $-(\text{C}\equiv\text{C})_m\text{R}^{1'}$ or $-(\text{CR}'=\text{CR}'')_m\text{R}^{1'}$ wherein R^{1'} is

a) halogen,

b) cyano, or the following groups:



c) ,

20 d) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$,

e) $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{R}^5$,

f) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,

g) $-\text{N}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_m\text{R}^5$,

h) $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m\text{R}^5$,

25 i) $-\text{N}[\text{C}(\text{O})-\text{R}^5]_2$

j) $-\text{OR}^6$,

k) $-\text{SR}^6$, $-\text{S(O)}\text{R}^6$, or $-\text{S(O)}_2\text{R}^6$,

l) aryl, optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-\text{NR}^{\text{R}''}$, nitro, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}'$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{R}''}$, $-\text{C(O)}\text{OR}'$ or $-\text{C(O)}\text{R}'$,

5 m) is a five or six membered heteroaryl group, containing one to four heteroatoms, selected from N, O or S and may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-\text{NR}^{\text{R}''}$, nitro, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}'$, $-\text{C(O)}\text{OR}'$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{R}''}$ or $-\text{C(O)}\text{R}'$,

n) is a five or six membered saturated cyclic tertiary amine of the group



10

which may contain one additional heteroatom, selected from N, O or S,

R'/R'' are independently from each other hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl or aryl, optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-\text{NR}^{\text{R}''\text{R}''\text{R}''}$, nitro, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{\text{R}''}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{R}''\text{R}''\text{R}''}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{\text{R}''}$ or $-\text{C(O)}\text{R}^{\text{R}''}$,

15

$\text{R}^{\text{R}''}/\text{R}^{\text{R}''\text{R}''}$ are independently from each other hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl or aryl,

R^5 is hydrogen, cyano, hydroxy, halogen, trifluoromethyl, $-\text{C(O)}\text{OR}'$ or aryl, optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-\text{NR}^{\text{R}''}$, nitro, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}'$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{R}''}$, $-\text{C(O)}\text{OR}'$ or $-\text{C(O)}\text{R}'$, or is a five or six membered heteroaryl group, containing one to four heteroatoms, selected from N, O or S and may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-\text{NR}^{\text{R}''}$, nitro, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}'$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{R}''}$, $-\text{C(O)}\text{OR}'$ or $-\text{C(O)}\text{R}'$,

20

25

R^6 is hydrogen, lower alkyl, trifluoromethyl, or aryl, optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-\text{NR}^{\text{R}''}$, nitro, $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{R}''}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}'$, $-\text{C(O)}\text{OR}'$ or $-\text{C(O)}\text{R}'$, or is a five or six membered heteroaryl group, containing one to four heteroatoms, selected from N, O or S and may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-\text{NR}^{\text{R}''}$, nitro, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}'$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{R}''}$, $-\text{C(O)}\text{OR}'$ or $-\text{C(O)}\text{R}'$,

30

R^7 is $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ or an oxo group;

200

R^2 hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen or CF_3 ;

$R^3/R^{3'}$ are independently from each other hydrogen, lower alkyl or form together with the carbon atom to which they are attached a cycloalkyl group;

5 $R^4/R^{4'}$ are independently from each other hydrogen, halogen, CF_3 , lower alkyl or lower alkoxy;

R and R^2 or R^4 and $R^{4'}$ may be together $-CH=CH-CH=CH-$, optionally substituted by one or two substituents selected from lower alkyl, halogen or lower alkoxy;

X is $-C(O)N(R^8)-$, $(CH_2)_pO-$, $-(CH_2)_pN(R^8)-$, $-N(R^8)C(O)-$ or $-N(R^8)-(CH_2)_p-$; wherein R^8 is hydrogen or lower alkyl;

10 n is 1 or 2;

m is 0 to 4;

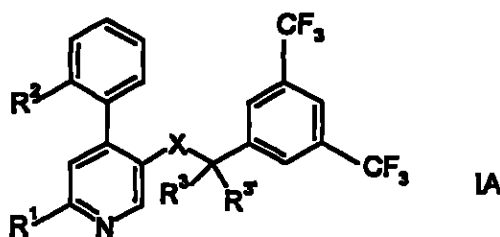
o is 1 or 2; and

p is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof

15

3. A compound of formula IA according to claim 1,



wherein

20 R^1 is halogen, $-(CH_2)_mCN$, $-C(O)O$ -lower alkyl, $-(CH_2)_mOH$, $-N(OH)(CH_2)_mOH$, $-N(R)C(O)-(CH_2)_mOC(O)$ -lower alkyl, $-N[C(O)-cycloalkyl]_2$, $-N(R)C(O)-(CH_2)_mOH$, pyridin-2,3,4-yl or phenyl, optionally substituted by lower alkyl, lower alkoxy or hydroxy or is morpholinyl or piperazinyl, substituted by $-C(O)-(CH_2)_mOH$ or oxy group(s),

25 R is hydrogen or lower alkyl;

R^2 is lower alkyl or halogen;

$R^3/R^{3'}$ are independently from each other hydrogen or lower alkyl;

X is $-C(O)N(R^8)-$ or $-N(R^8)C(O)-$;

201

R^8 is hydrogen or lower alkyl; and

m is 1 or 2;

4. A compound of formula I according to claim 1, wherein $-(R^4)_n$ is 3,5-di-trifluoromethyl.

5. A compound of formula I according to claim 4, wherein X is $-C(O)N(R)-$.

6. A compound of formula I according to claim 5, wherein R^5/R^6 are both hydrogen and R^2 is methyl.

7. A compound of formula I according to claim 6, which is

- N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(4-hydroxyacetyl-piperazin-1-yl)-N-methyl-4-o-
 10 tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-chloro-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-cyanomethyl-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-iodo-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 4-o-tolyl-[2,4']bipyridinyl-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-
 15 amide,
 5-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4-o-tolyl-pyridine-2-carboxylic
 acid methyl ester,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-hydroxymethyl-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 6-(5-acetyl-thiophen-2-yl)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-
 20 nicotinamide,
 4-o-tolyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[2,4']bipyridinyl-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-
 benzyl)-methyl-amide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(4-hydroxymethyl-phenyl)-N-methyl-4-o-tolyl-
 ; nicotinamide,
 25 2'-methyl-4-o-tolyl-[2,4']bipyridinyl-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-
 methyl-amide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-o-
 tolyl-nicotinamide,
 6-(3-amino-prop-1-ynyl)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-
 30 nicotinamide,
 (RS)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(2-hydroxy-ethanesulfinylmethyl)-N-methyl-
 4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(1-methyl-1H-imidazol-2-
 ylsulfanylmethyl)-4-o-tolyl-nicotinamide,

(RS)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(pyridine-2-sulfinyl)-4-o-tolyl-nicotinamide,

N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(pyridine-2-sulfonyl)-4-o-tolyl-nicotinamide or

5 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(3-hydroxy-propoxy)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide.

8. A compound of formula I according to claim 4, wherein X is $-N(R)C(O)-$.

9. A compound of formula I according to claim 8, wherein R^3/R^5 and R^2 are methyl.

10 10. A compound of formula I according to claim 9, which is

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

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

15 acetic acid (5-[[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propionyl]-methyl-amino]-4-o-tolyl-pyridin-2-yl)-carbonyl-methyl ester,

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

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

20 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,

cyclopropanecarboxylic acid (5-[[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propionyl]-methyl-amino]-4-o-tolyl-pyridin-2-yl)-cyclopropanecarbonyl-amide,

25 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(6-chloro-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-N-methyl-isobutyramide,

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

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

30 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3-hydroxymethyl-isoxazol-5-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide or

(RS)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3-methoxy-benzenesulfinyl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide.

11. A compound of formula I according to claim 8, wherein R^3/R^3' are both methyl and R^2 is chloro.

12. A compound of formula I according to claim 11, which is

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-[hydroxy-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide or

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

13. A compound of formula I according to claim 4, wherein X is $-N(R)-(CH_2)_p-$.

14. A compound of formula I according to claim 4, wherein X is $-(CH_2)_pO-$.

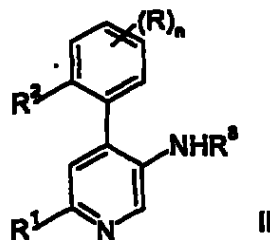
15. A compound of formula I according to claim 4, wherein X is $-(CH_2)_pN(R)-$.

16. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1-15 and pharmaceutically acceptable excipients.

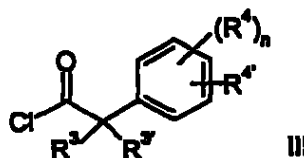
17. A medicament according to claim 16 for the treatment of diseases related to NK-1 receptor antagonists.

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

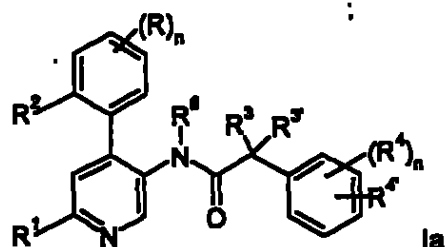
a) reacting a compound of formula



with a compound of formula



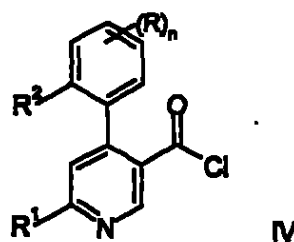
to a compound of formula



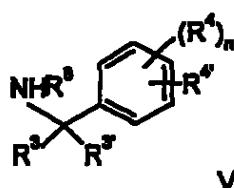
wherein R¹ - R⁴, R and n have the significances given above,

or

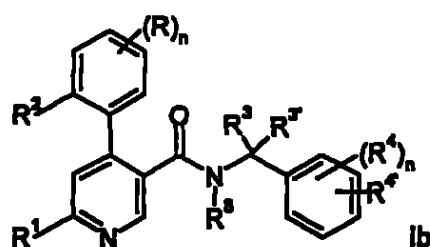
- 5 b) reacting a compound of formula



with a compound of formula



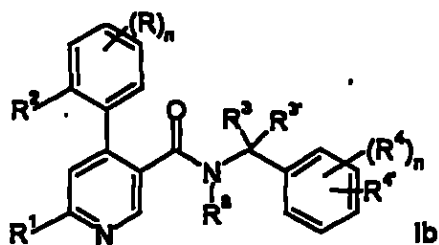
to give a compound of formula



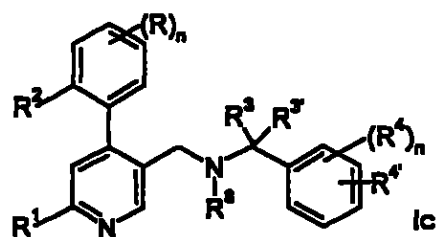
wherein R¹ - R⁴, R and n have the significances given above, or

- c) reducing a compound of formula

205

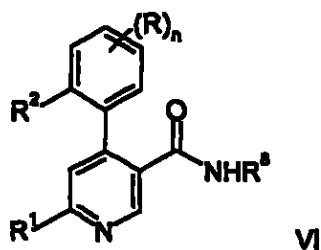


to a compound of formula

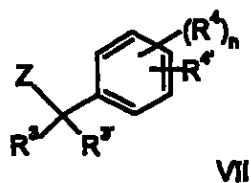


wherein the definition of substituents is given above, or

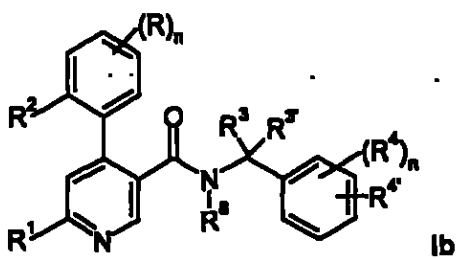
5 d) reacting a compound of formula



with a compound of formula



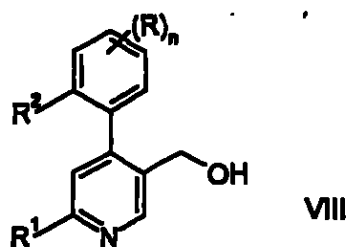
to a compound of formula



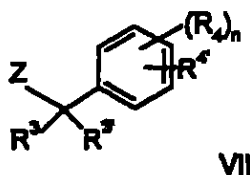
10

wherein Z is Cl, Br, I, -OS(O)₂CH₃ or -OS(O)₂C₆H₄CH₃ and the other definitions of substituents are given above, or

c) reacting a compound of formula

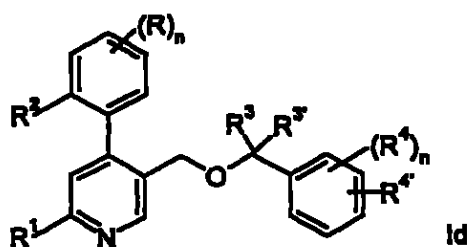


with a compound of formula



5

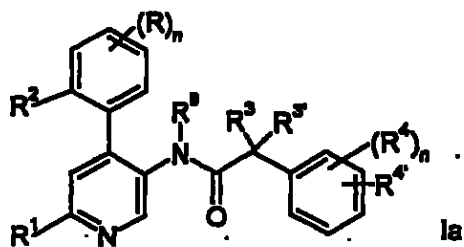
to a compound of formula



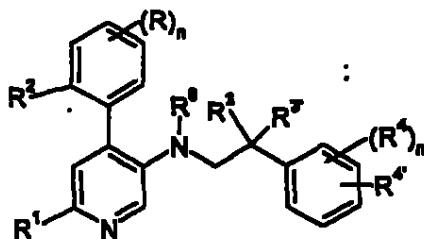
wherein Z is Cl, Br, I, -OS(O)₂CH₃ or -OS(O)₂C₆H₄CH₃, and the definition of the other substituents is given above, or

10 f) reducing a compound of formula

;



to a compound of formula



Ia

wherein the definition of substituents is given above,

or

- h) modifying one or more substituents R^1 - R^4 , R^6 or R within the definitions given
5 above, and

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

19. A compound according to any one of claims 1-15, whenever prepared by a process as claimed in claim 18 or by an equivalent method.

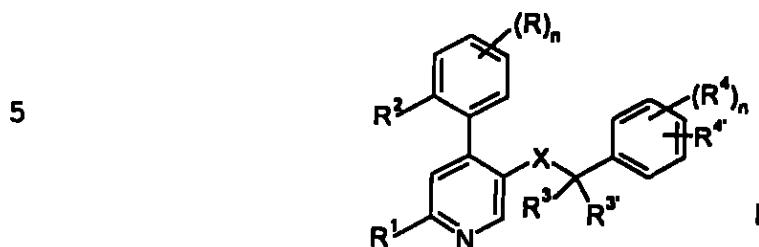
- 10 20. The use of a compound in any one of claims 1-15 for the treatment of diseases related to NK-1 receptor antagonists.

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

- 15 22. The invention as hereinbefore described.

Reivindicaciones

1. Compuestos con fórmula general



donde

R es hidrógeno o halógeno;

10 R¹ es $-(C\equiv C)_m R^{1'}$ o $-(CR'=CR'')_m R^{1'}$

donde R¹ es

a) halógeno,

b) ciano, o los siguientes grupos:



c)

d) $-C(O)NR'R''$,

e) $-C(O)O(CH_2)_m R^5$,

20 f) $-C(O)R^5$,

g) $-N(OH)-(CH_2)_m R^5$,

h) $-NR'C(O)-(CH_2)_m R^5$,

i) $-N[C(O)-R']_2$,

j) $-OR^6$,

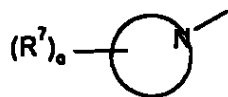
25 k) $-(CH_2)_m-SR^6$, $-(CH_2)_m-S(O)R^6$, o $-(CH_2)_m-S(O)_2R^6$

l) arilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano,

hidroxi, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$,

m) es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxi, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$ o $-C(O)R'$,

n) es una amina terciaria cíclica saturada de cinco o seis miembros, del grupo



la

cual puede contener un heteroátomo adicional, seleccionado entre N, O o S,

R'/R'' son, independientemente uno de otro, hidrógeno, hidroxi, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo, donde el alquilo inferior, grupos cicloalquilo o arilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxi, $-NR'''R''''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'''$, $-C(O)NR'''R''''$, $-C(O)OR'''$ o

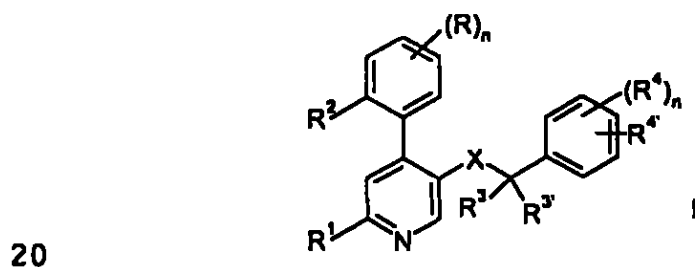
$-C(O)R'''$,

R'''/R'''' son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo,

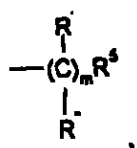
R^5 es hidrógeno, ciano, hidroxi, halógeno, trifluorometilo,

- C(O)OR', -OC(O)R o arilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, -NR'R'', nitro, -(CH₂)_nOR', -C(O)NR'R'', -C(O)OR' o
- 5 -C(O)R', o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, -NR'R'', nitro, -(CH₂)_nOR',
- 10 -C(O)NR'R'', -C(O)OR' or -C(O)R',
- R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, o arilo, donde el alquilo inferior o el grupo arilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, -NR'R'', nitro, -C(O)NR'R'', -(CH₂)_nOR', -C(O)OR' o -C(O)R', o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y
- 15 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, -NR'R'', nitro, -(CH₂)_nOR',
- 20 -C(O)NR'R'', -C(O)OR' o -C(O)R',
- R⁷ es -C(O)-(CH₂)_mOH o un grupo oxo;
- 25 R² hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o CF₃;
- R³/R^{3'} son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo

- inferior o forman juntos, con el átomo de carbono con el que se unen, un grupo cicloalquilo;
- $R^4/R^{4'}$ son independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno, CF_3 , alquilo inferior o alcoxi inferior;
- 5 R y R^2 o R^4 y $R^{4'}$ pueden ser juntos $-CH=CH-CH=CH-$, opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior, halógeno o alcoxi inferior;
- X es $-C(O)N(R^8)-$, $(CH_2)_pO-$, $-(CH_2)_pN(R^8)-$, $-N(R^8)C(O)-$ o $-N(R^8)-(CH_2)_p-$; donde R^8 es hidrógeno o alquilo inferior;
- 10 n es 1 o 2;
- m es 0,1,2,3 o 4;
- o es 1 o 2; y
- p es 1 o 2;
- y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.
- 15 2. Compuestos con fórmula general

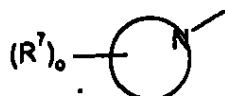


- donde
- R es hidrógeno o halógeno;
- R^1 es $-(C\equiv C)_mR^{1'}$ o $-(CR'=CR'')_mR^{1'}$
- donde R^1 es
- 25 a) halógeno,
- b) ciano, o los siguientes grupos:



- c)
- d) $-C(O)NR'R''$,
- e) $-C(O)O(CH_2)_mR^5$,
- 5 f) $-C(O)R^5$,
- g) $-N(OH)-(CH_2)_mR^5$,
- h) $-NR'C(O)-(CH_2)_mR^5$,
- i) $-N[C(O)-R']_2$,
- j) $-OR^6$,
- 10 k) $-SR^6$, $-S(O)R^6$, o $-S(O)_2R^6$
- l) arilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o
- 15 $-C(O)R'$,
- m) es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de
- 20 halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$ o $-C(O)R'$,
- n) es una amina terciaria cíclica saturada de cinco o seis miembros, del grupo

25



la cual puede contener un heteroátomo adicional, seleccionado entre N, O o S,

R'/R'' son, independientemente uno de otro, hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo, donde el alquilo inferior, grupos cicloalquilo o arilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxil, -NR'''R''', nitro, -(CH₂)_nOR''', -C(O)NR'''R''', -C(O)OR''' o

10 -C(O)R''',

R'''/R'''' son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo,

R⁵ es hidrógeno, ciano, hidroxil, halógeno, trifluorometilo, -C(O)OR', -OC(O)R o arilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxil, -NR'R'', nitro, -(CH₂)_nOR', -C(O)NR'R'', -C(O)OR' o -C(O)R', o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxil, -NR'R'', nitro, -(CH₂)_nOR', -C(O)NR'R'', -C(O)OR' or -C(O)R',

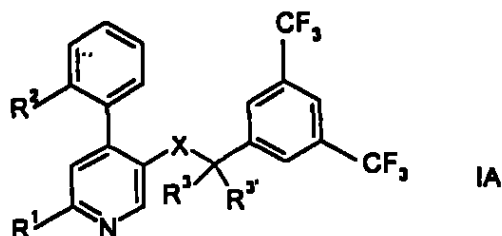
25 R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, o arilo, donde el alquilo inferior o el grupo arilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo

- inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$, nitro, $-C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$, o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados a partir de N, O o S y
- 5 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$,
- 10 R^7 es $-C(O)-(CH_2)_mOH$ o un grupo oxo;
 R^2 hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o CF_3 ;
 R^3/R^3' son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo inferior o forman juntos, con el átomo de carbono con
- 15 el que se unen, un grupo cicloalquilo;
 R^4/R^4' son independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno, CF_3 , alquilo inferior o alcoxi inferior;
 R y R^2 o R^4 y R^4' pueden ser juntos $-CH=CH-CH=CH-$, opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados
- 20 a partir de alquilo inferior, halógeno o alcoxi inferior;
 X es $-C(O)N(R^8)-$, $(CH_2)_pO-$, $-(CH_2)_pN(R^8)-$, $-N(R^8)C(O)-$ o $-N(R^8)-(CH_2)_p-$; donde R^8 es hidrógeno o alquilo inferior;
 n es 1 o 2;
 m es 0, 1, 2, 3 o 4;
- 25 o es 1 o 2; y
 p es 1 o 2;
y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto con fórmula IA de acuerdo con la rei-

vindicación 1,

5



donde

10 R^1 es halógeno, $(CH_2)_mCN$, $-C(O)O$ -alquil inferior, $(CH_2)_mOH$, $-N(OH)(CH_2)_mOH$, $-N(R)C(O)-(CH_2)_mOC(O)$ -alquil inferior, $-N[C(O)-cicloalquil]_2$, $N(R)C(O)(CH_2)_mOH$, piridin-2,3,4-il o fenil, opcionalmente sustituido por un alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxil, o es morfolinil o piperacínil, sustituido por grupos $-C(O)-(CH_2)_mOH$ o oxil,

R es hidrógeno o alquil inferior;

R^2 es alquil inferior o halógeno;

$R^3/R^{3'}$ son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo inferior;

20 X es $-C(O)N(R^8)-$ o $-N(R^8)C(O)-$;

R^8 es hidrógeno o alquil inferior;

;

m es 1 o 2;

4. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde $-(R^4)_n$ es 3,5-difluorometil.

25 5. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, donde X es $-C(O)N(R)-$.

6. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, donde $R^3/R^{3'}$ son ambos hidrógeno y R^2 es

metilo.

7. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6, que es

- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroxiacetil-
- 5 piperacin-1-ilo)-N-metil-4-otolil-nicotinamida,
- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-
- tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cianometil-N-metil-4-o-
- tolil-nicotinamida,
- 10 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-
- nicotinamida,
- 3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil amida del ácido
- 4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico,
- metil éster del ácido 5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
- 15 metil-carbamoyl] -4-o-tolil-piridina-2-carboxílico o,
- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-hidroximetil-N-metil-
- 4-o-tolil-nicotinamida,
- 6-(5-acetil-tiofen-2-il)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
- N-metil-4-o-tolil nicotinamida,
- 20 (3,5-bis-trifluorometil bencil)-metil-amida del ácido 4-o-
- tolil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-
- 5-carboxílico,
- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroximetil-fenil)-
- N-metil-4-o-tolil nicotinamida,
- 25 (3,5-bis-trifluorometilo-bencilo)-metil-amida del ácido 2'-
- metil-4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico,
- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(3-metil-
- [1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-o-tolil-nicotinamida,

6-(3-amino-prop-1-inil)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
N-metil-4-o-tolil nicotinamida,
(RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-
etanosulfinilmetil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
5 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-metil-1H-
imidazol-2-ilsulfanilmetil)-4-o-tolil-nicotinamida,
(RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-
2-sulfinil)-4-o-tolil nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-2-
10 sulfonil)-4-o-tolil nicotinamida o
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-propoxi)-N-
metil-4-o-tolil nicotinamida.

8. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la rei-
vindicación 4, donde X es -N(R)C(O)-.

15 9. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la rei-
vindicación 8, donde $R^3/R^{3'}$ y R^2 son metilo.

10. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la rei-
vindicación 9, el cual es

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{6-[hidroxi-(2-hidroxi-
20 etil)-amino]-4-o-tolilpiridin-3-il}-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(3-oxo-
morfolin-4-il)-4-o-tolilpiridin-3-il]-isobutiramida,
5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-
metil-amin}4-o-tolil-piridin-2-ilcarbamoil)-metil éster del
25 ácido acético,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2-hidroxi-acetil-
amino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(hidroxiacetil-metil-

- amin)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metilo-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,5-dioxo-
pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida,
- 5 (5-([2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-
metil-amin)-4-o-tolil-piridin-2-il)-ciclopropanocarbonil-
amida del ácido ciclopropanocarboxílico o,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenilo)-N-(6-cloro-4-o-tolil-
piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida,
- 10 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-2'-
metil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-etinil-4-o-tolil-
piridin-3-il)-N-metil isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroximetil-
15 isoxazol-5-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-prop-1-
inil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida o
(RS)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-metoxi-
20 bencenosulfinil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida.

11. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la rei-
vindicación 8, donde $R^3/R^{3'}$ son ambos metilo y R^2 es cloro.

12. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la rei-
25 vindicación 11, el cual es

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{4-(2-cloro-fenilo)-6-
[hidroxi-(2-hidroxietil)-amino]-piridin-3-il}-N-metilo-
isobutiramida o

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

13. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, donde X es $-N(R)-(CH_2)_p-$.

5 14. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, donde X es $-(CH_2)_pO-$.

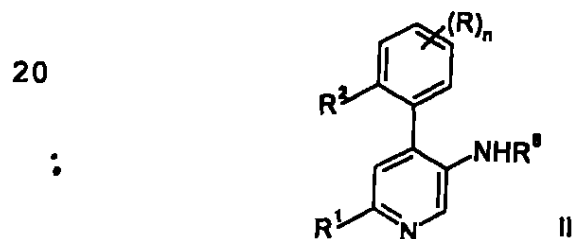
15. Un compuesto con fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, donde X es $-(CH_2)_pN(R)-$.

16. Un medicamento conteniendo uno o más compuestos
10 como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

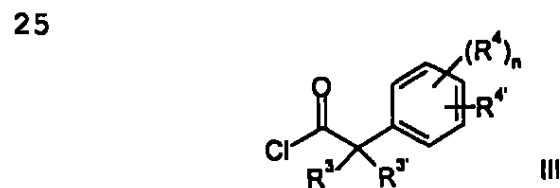
17. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 16 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con antagonistas del receptor NK-1

15 18. Un proceso para preparar un compuesto con fórmula I tal y como se define en la reivindicación 1, el cual comprende

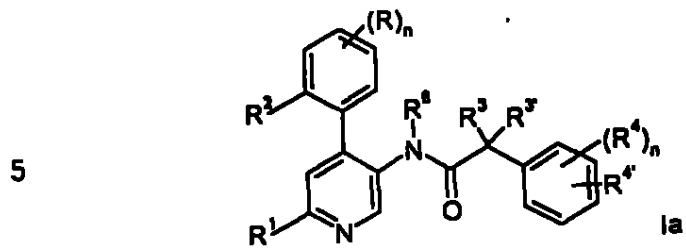
a) reacción de un compuesto con fórmula



con un compuesto con fórmula

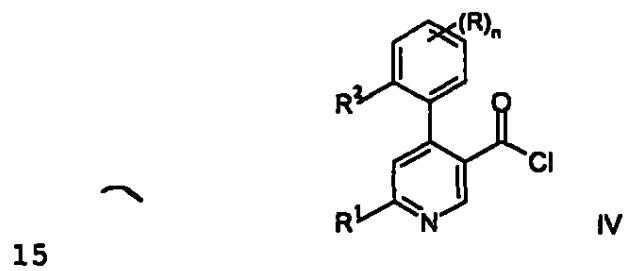


para obtener un compuesto con fórmula

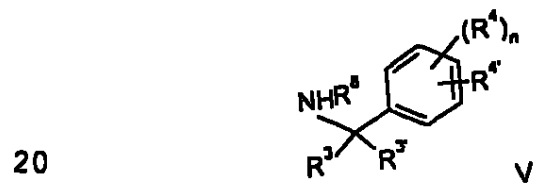


donde R¹-R⁴, R y n tienen el significado descrito anteriormente, o

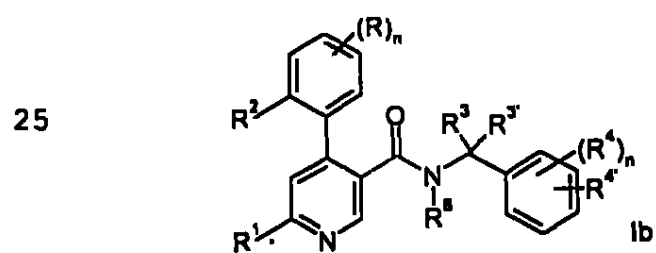
10 b) reacción de un compuesto con fórmula



con un compuesto de fórmula

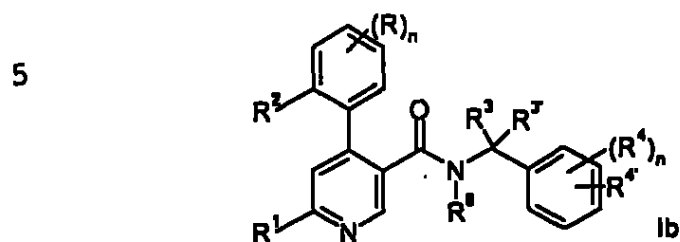


para obtener un compuesto con fórmula

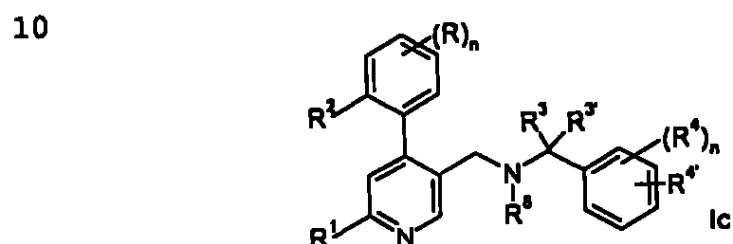


donde R^1-R^4 , R y n tienen el significado descrito anteriormente, o

c) reducción de un compuesto con fórmula



a un compuesto de fórmula

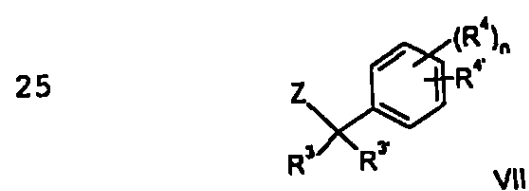


15 donde la definición de los sustituyentes se describe anteriormente, o

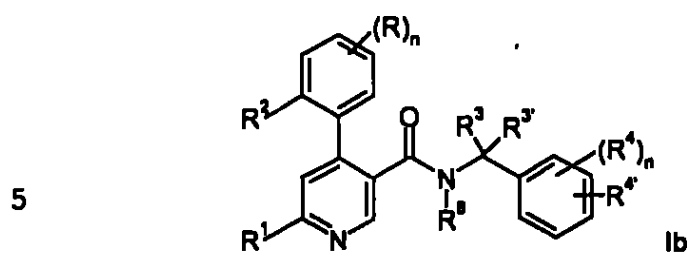
d) reacción de un compuesto con fórmula



con un compuesto de fórmula

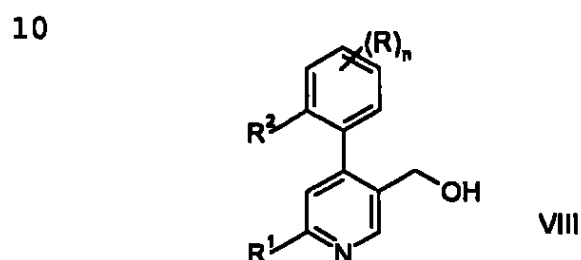


para obtener un compuesto con fórmula

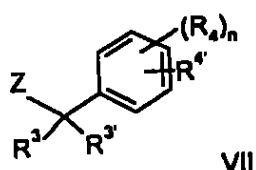


donde Z es Cl, Br, I, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ y las otras definiciones de sustituyentes se describen anteriormente, o

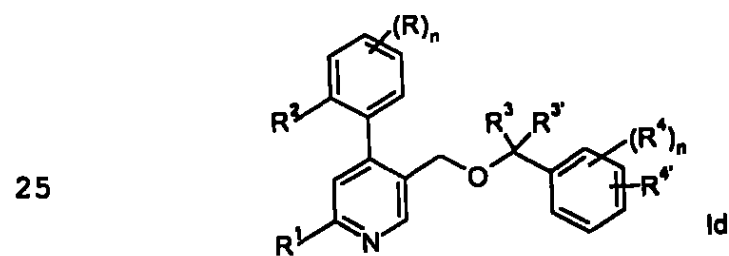
e) reacción de un compuesto con fórmula



15 con un compuesto de fórmula



20 para obtener un compuesto con fórmula



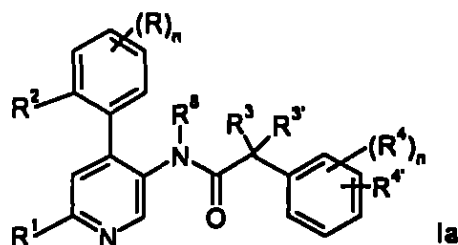
donde Z es Cl, Br, I, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ y las otras

223

definiciones de sustituyentes se describen anteriormente, o

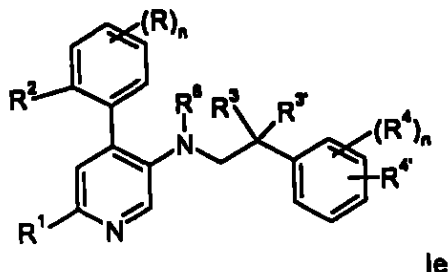
f) reducción de un compuesto con fórmula

5



a un compuesto con fórmula

10



15

donde las definiciones de los sustituyentes se describen anteriormente,

o

20

h) modificación de uno o más sustituyentes R¹-R⁴, R⁸ o R con las definiciones descritas anteriormente, y si se desea, conversión de un compuesto obtenido como sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

;

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, preparado con un proceso reivindicado en la reivindicación 18 o por cualquier otro método equivalente.

25

20. La utilización de un compuesto en cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con antagonistas de receptores NK-1.

21. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivin-

224

dicaciones 1-15 para la fabricación de medicamentos conteniendo uno o más compuestos con fórmula I para el tratamiento de enfermedades relacionadas con antagonistas del receptor NK-1.

5 22. La invención tal y como se ha descrito hasta aquí.