

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2003 NOV 12

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

03-100156

54. TÍTULO "DERIVADOS DE 4-(FENIL-(PIPERIDIN-4-ILIDEN-METIL)-BENZAMIDA Y SU USO

PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, ANSIEDAD O DESORDENES GASTROINTESTINALES"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/06 A 61K31/445

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA.

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. 12 NOV 2003

20099

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 100156 00

Radicación : 03100156 00000000 Folios: 95
Fecha (PMT): 2003-11-12 16:47:48
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@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.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **BROWN, William; WALPOLE, Christopher y WEI, Zhongyong.**

Dirección: Astrazeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9, Canada.

Nacionalidad o Domicilio: Canada

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/00953

Fecha: 16-05-02

Publicación Internacional No. WO 02/094812 A1

Fecha: 28-11-02

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE 4-(FENIL-(PIPERIDIN-4-ILIDEN-METIL)-BENZAMIDA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, ANSIEDAD O DESÓRDENES GASTROINTESTINALES"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/06

A61K31/445

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

SE

18-05-01

0101765-6

⑨

Comprobante de Pago No. 03-75.420

Fecha: 16-10-03

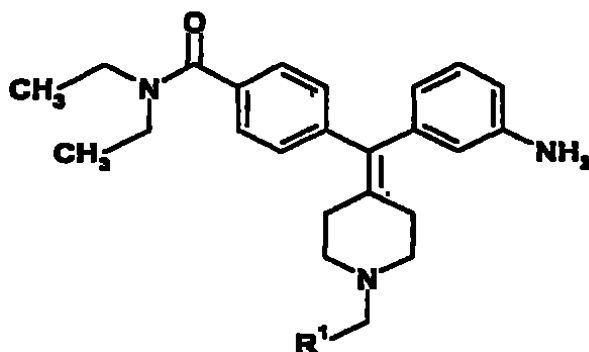
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones (Declaración bajo la Regla 4.17 PCT que acredite el traspaso de dos (2) de los inventores al solicitante)
- ☐ 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, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue inicialmente presentado en Fase Internacional junto con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681-Bta. T.P. 10.784

Radicacion : 03100136 00000000 Folios: 95
 Fecha (HH): 2003-11-12 16:47:48
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 806176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 75,420
 FECHA : OCTUBRE 13 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PCO	Vr. PASO
LLORCA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7030470	16/10/2003	4,127,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTRICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50305 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

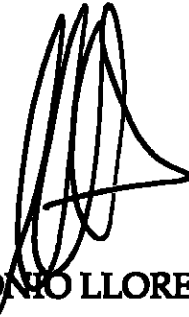
SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

TRADUCCION OFICIAL No. 253

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER OTORGADO A JOSE ANTONIO LLORED, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLORED, y/o JOSE LLORED, CAMACHO por AstraZeneca Aktiebolag.

Firmado: Sonya Celebioglu
Coordinador de Trámites

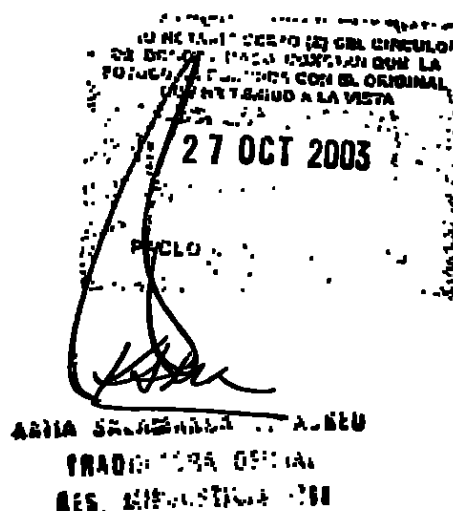
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

Firmado: (Anne-Marie Bonde)
Notario Público

Fecha: Agosto 30, 2000

Sello: Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo



CONSULADO DE COLOMBIA

ESTOCOLMO, SUECIA

No. 002886

CERTIFICA la firma de **Anne-Marie Bonde**, como Notario Público de Estocolmo, Suecia.

Fecha: 09-01-2000

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA, No. 209 SOBRE EL CARGO DE LA COORDINADORA DE TRAMITES DE ASTRAZENECA AB, 2000-09-01.

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular **María Smith Rueda**, bajo el número **339696**, el día **19 de septiembre del 2000**.

Firmado: (Firma ilegible)

Jefe de Legalizaciones

Santafé de Bogotá, D.C.

SE AGRADECE

EL INTERÉS DEL TEXTO

14 32 4

SEP 20

RECEIVED

27 OCT 2003

NOTA: EL TEXTO DEL CIRCULAR
DEBE SER LEIDO CON LA
FACILIDAD DE LA ORIGINAL
Y NO AL REVÉS A LA VISTA

27 OCT 2003

RECEIVED

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

5 38 b b 8

Los abajo firmados: AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB,
una sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en
S-151 85 Södertälje, Suecia

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 y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a 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, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado

The undersigned,

AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB, a corporation organized
and existing under the laws of Sweden,

of
S-151 85 Södertälje, Sweden

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 1 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 to the said end; to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in case, of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

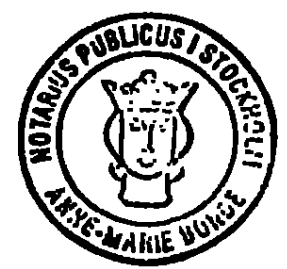
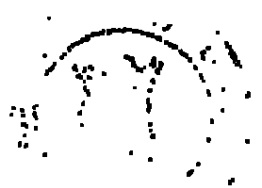
We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this

AstraZeneca AB

Sonya Celebioglu
Sonya Celebioglu, Formalities Coordinator

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
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).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
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).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América STATE OF SWEDEN

Estado de {ss
Condado de STOCKHOLM

Hoy a las 30 de Agosto de 2000, compareció
SONYA CELEBIOGLU, a quien conozco y de
quien me consta que en un documento anterior, y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él
es Coordinadora de Formalidades

AB de AstraZeneca
la compañía nombrada en el documento, que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes del Estado de Suecia,
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad
de Estocolmo, Suecia, Condado de
Estocolmo, Estados Unidos de
América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder; que el sello estampado por
él al ple de tal poder, y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella y
quo 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
Estado de , con fecha , y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 19 , 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.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of 19 , 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.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America STATE OF SWEDEN

State of {ss
County of STOCKHOLM

On this day of 30 of Aug. 19 2000,
I personally Came SONYA CELEBIOGLU
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Formalities of ASTRAZENECA AB
Coordinator, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of SWEDEN, United States
of America, domiciled at the City of SUDERTALJE,
County of , State of SWEDEN,
United States of America, 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
State of , under date of ,
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.

Ex officio:

Anne-Marie Bonde
Notary Public

CERTIFICADO QUE DEBE EXPEDIR EL CONSUL DE COLOMBIA

El suscrito Cónsul de Colombia, C E R T I F I C A:

(1) Que ha tenido a la vista documentos que prueban la
existencia de _____
una
sociedad organizada de conformidad con las leyes del Estado de
_____, Estados Unidos de América,
domiciliada en _____
_____, Estados Unidos de América.

SOLO NOTARIO SEPTO (B) DEL CIRCULO
DE BOGOTA PUEDE CONSTAR QUE LA
EMPRESA EXISTE CON EL ORIGINAL
QUE SE TIENE A LA VISTA

27 OCT 2003

(2) Que quien otorga el poder anexo está debidamente
autorizado por dicha compañía para otorgarlo.

CONSUL DE COLOMBIA

Expediente No		No de unidades	No de Folio
1	CD		8
2	DVD		✓
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	+	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Sobre todo.

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2000-09-01..... No: 002886

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

Don. Nando Borge, Notario Publico,
Estocolmo, Suecia

M. Smith

MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	Siete dólares US\$ 7
Derechos Consulares	Quince dólares US\$ 15



EL CONSUL DE COLOMBIA
En Estocolmo, Suecia

CERTIFICA:

Que el señor Sony Ceballos

quien firma el documento que antecede ejercía para la
fecha el cargo de Coordinadora

de la Sociedad Agua Zenuca AS

que existe de conformidad con las leyes de Suecia

según se verificó con los documentos que tuve a la vista.

Fecha.....2000-09-01..... No: 209

M. Smith

MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	Siete dólares US\$ 7
Derechos Consulares	Cien dólares US\$ 100



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
EL TEXTO
31 SEP 19 12:51
JEFE DE LEGALACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

LA FIRMAS APARECEN EN EL
DOCUMENTO DE SEÑALADA
LAS FUNCIONES INDICADAS
31 SEP 19 12:51
EXTERIOR
INFORMACIONES

13
a

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 100367-1W0	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/SE 02/00953	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16 de Mayo de 2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 18 de Mayo de 2001
Solicitante AstraZeneca AB		

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 4 hojas.
☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.
☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:
☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

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

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-PIPERIDIN-4-ILIDEN-METILO)-BENZAMIDA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, ANSIEDAD O DESORDENES GASTROINTESTINALES.

5. Respecto al resumen,
☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.
☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

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

☐ como lo sugirió el solicitante.
☐ porque el solicitante no sugirió una figura.
☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

☒ Ninguna de las figuras.

Forma PCT/ISA/210 (Primera hoja) (Julio 1998)

14
10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/00953

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D 401/06, C07D 405/06, C07D 409/06, C07D 211/70, A61K 31/445,
A61K 31/4523, A61P 25/04, A61P 25/22

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D, A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CHEM. ABS DATO

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	W0 9828275 A1 (ASTRA PHARMA INC.), 2 de Julio de 1998 (02.07.1998) -----	1-12, 14-15

☐ 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

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

17 de Septiembre de 2002

Nombre y dirección de correo de ISA
Oficina de Patentes Sueca
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Fax No. +46 8 666 02 86

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1998)

'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 envío por correo del reporte de búsqueda internacional

18-09- 2002

Funcionario autorizado

Solveig Gustavsson/BÖ

Tel. No. +46 8 782 25 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/00953

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron Inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 11-13
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver hoja anexa
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

16
12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/00953

Las reivindicaciones 11 a 13 se refieren a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal/Regla 39.1.(iv). Sin embargo, una búsqueda ha sido ejecutada para estas reivindicaciones. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos y/o composiciones.

17
13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

02/09/02

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/00953

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
W0 9828275 A1	02/07/98	AU 737999 B AU 5351298 A BR 9714055 A CN 1246111 A CZ 9902199 A EE 9900256 A EP 0946511 A IL 130535 D JP 2001507350 T NO 993022 A NZ 336029 A PL 334374 A SE 9604785 D SK 76299 A TR 9901417 T US 6187792 B US 2001021715 A ZA 9711059 A HU 0000610 A SE 9702535 D	06/09/01 17/07/98 09/05/00 01/03/00 17/11/99 15/12/99 06/10/99 00/00/00 05/06/01 20/08/99 30/03/01 28/02/00 00/00/00 08/11/99 00/00/00 13/02/01 13/09/01 22/06/98 28/09/00 00/00/00

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 100367-1 WO	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/SE 02/00953	International filing date (day/month/year) 16 May 2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18 May 2001
Applicant AstraZeneca AB et al		

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 4 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-piperidin-4-ylidene-methyl)-benzamide derivatives and their
use for the treatment of pain, anxiety or gastrointestinal disorders

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/SE 02/00953

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 401/06, C07D 405/06, C07D 409/06, C07D 211/70, A61K 31/445,
A61K 31/4523, A61P 25/04, A61P 25/22

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)

IPC7: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CHEM. ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9828275 A1 (ASTRA PHARMA INC.), 2 July 1998 (02.07.98)	1-12,14-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 - "B" earlier application or patent 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 17 Sept 2002	Date of mailing of the international search report 18-09-2002
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Solveig Gustavsson/Eö Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00953

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11-13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

**International application No.
PCT/SE02/00953**

Claims 11-13 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

22
18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

02/09/02

International application No.

PCT/SE 02/00953

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	9828275	A1	02/07/98	AU	737999 B	06/09/01
				AU	5351298 A	17/07/98
				BR	9714055 A	09/05/00
				CN	1246111 A	01/03/00
				CZ	9902199 A	17/11/99
				EE	9900256 A	15/12/99
				EP	0946511 A	06/10/99
				IL	130535 D	00/00/00
				JP	2001507350 T	05/06/01
				NO	993022 A	20/08/99
				NZ	336029 A	30/03/01
				PL	334374 A	28/02/00
				SE	9604785 D	00/00/00
				SK	76299 A	08/11/99
				TR	9901417 T	00/00/00
				US	6187792 B	13/02/01
				US	2001021715 A	13/09/01
				ZA	9711059 A	22/06/98
				HU	0000610 A	28/09/00
				SE	9702535 D	00/00/00

34

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

28 de Noviembre de 2002 (28.11.2002) PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/094812 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 401/06,
405/06, 409/06, 211/70, A61K 31/445, 31/4523, A61P
25/04, 25/22

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE02/00953

(22) Fecha de Registro Internacional: 16 de Mayo de 2002
(16.05.2002)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
0101765-6 18 de Mayo de 2001 (18.05.2001) SE

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto
Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB
[SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores WEI, Zhongyong; Astrazeneca R & D
Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal,
Québec H4S 1Z9 (CA).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de América
únicamente): BROWN, William [CA/CA]; Astrazeneca R
& D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent,
Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). WALPOLE, Christopher
[GB/CA]; Astrazeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-
Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA).

(74) AGENTE; GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY;
AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- relativa al derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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).
- de la calidad de inventor (Regla 4.17(iv)) para Estados Unidos únicamente

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 Recibo de modificaciones

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

(54) Título: "DERIVADOS DE 4-(FENIL-PIPERIDIN-4-ILIDEN-METIL)-BENZAMIDA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, ANSIEDAD O DESÓRDENES GASTROINTESTINALES"

(57) Resumen: Son revelados y reivindicados en la presente solicitud compuestos de fórmula general I R₁ se selecciona de uno cualquiera de fenilo, piridinilo, pirrolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo y N-óxido de piridina; donde cada anillo fenilo R₁ y anillo heteroaromático R₁ pueden además opcional e independientemente estar sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆ lineal y ramificado, NO₂, CF₃, alcoxi C₁-C₆, cloro, flúor, bromo, y yodo. Los sustituyentes en el anillo fenilo y en el anillo heteroaromático pueden ocurrir en cualquier posición de dicho sistema de anillo; así como también las sales y composiciones farmacéuticas que comprenden los novedosos compuestos y su uso en terapia, en particular en el manejo del dolor, la ansiedad y desordenes gastrointestinales funcionales.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094812 A1(51) International Patent Classification: C07D 401/06,
405/06, 409/06, 211/70, A61K 31/445, 31/4523, A61P
25/04, 25/22LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SB02/00953

(22) International Filing Date: 16 May 2002 (16.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (regions): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, 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, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).(30) Priority Date:
0101765-6 18 May 2001 (18.05.2001) SB

Declarations under Rule 4.17:

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SB]; S-151 85 Södertälje (SE).— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, 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, LI,
MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only(72) Inventor: WEI, Zhongyong; AstraZeneca R & D Mon-
tréal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Québec H4S
1Z9 (CA).

(73) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, William
[CA/CA]; AstraZeneca R & D Montréal, 7171 Frederick-
Banting, St. Laurent, Montréal, Québec H4S 1Z9 (CA).
WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R & D
Montréal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montréal,
Québec H4S 1Z9 (CA).

Published:

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).— 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(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,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.

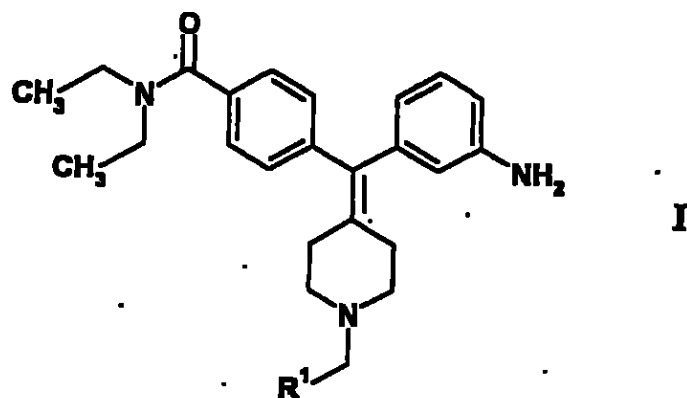
WO 02/094812 A1

(54) Title: 4-(PHENYL-PIPERIDIN-4-YLIDENE-METHYL)-BENZAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR THE
TREATMENT OF PAIN, ANXIETY OR GASTROINTESTINAL DISORDERS(57) Abstract: Compounds of general formula I R¹ is selected from any one of phenyl, pyridinyl, pyrrolyl, thienyl, furanyl, imi-
dazolyl, triazolyl, thiazolyl and pyridine N-oxide; where each R¹ phenyl ring and R¹ heteroaromatic ring may optionally and inde-
pendently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from straight and branched C₁-C₄ alkyl, NO₂, CF₃, C₁-C₄ alkoxy,
chloro, fluoro, bromo, and iodo. The substitutions on the phenyl ring and on the heteroaromatic ring may take place in any position
on said ring systems; are disclosed and claimed in the present application, as well as salts and pharmaceutical compositions compris-
ing the novel compounds and their use in therapy, in particular in the management of pain, anxiety and functional gastrointestinal
disorders.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

CLAIMS

1. A compound of the formula I



5 wherein

R¹ is selected from any one of

(i) phenyl;



10

(ii) pyridinyl



(iii) thienyl

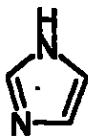


15

(iv) furanyl



(v) imidazolyl



s (vi) triazolyl

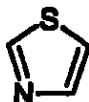


(vii) pyrrolyl

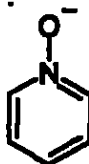


10

(viii) thiazolyl



(ix) pyridyl-N-oxide



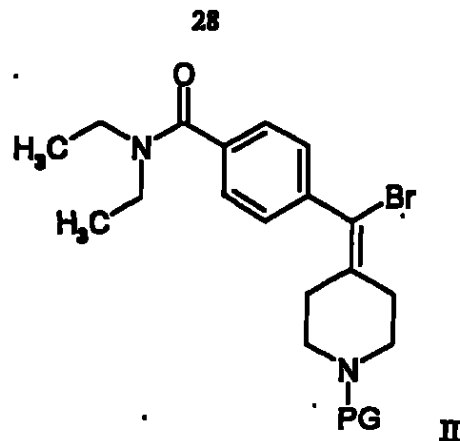
15

where each R^1 phenyl ring and R^1 heteroaromatic ring may independently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from straight and branched C_1 - C_6 alkyl, NO_2 , CF_3 , C_1 - C_6 alkoxy, chloro, fluoro, bromo, and iodo, as well as salts thereof.

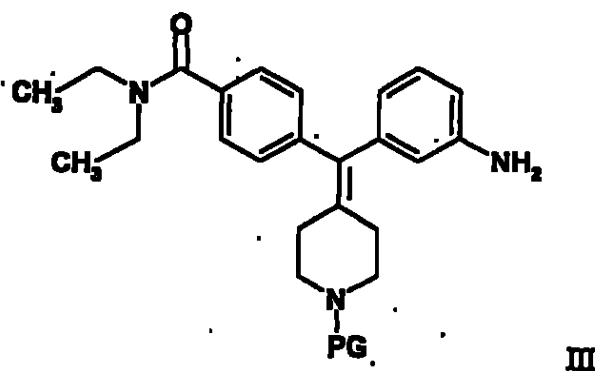
20

2. A compound according to claim 1, wherein each R^1 phenyl ring and R^1 heteroaromatic ring may independently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from methyl, CF_3 , chloro, fluoro, bromo, and iodo.

3. A compound according to claim 1, wherein each R¹ phenyl ring and R¹ heteroaromatic ring may independently be further substituted by a methyl group.
4. A compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl, pyrrolyl, pyridinyl, thienyl or furanyl.
5. A compound according to claim 1, selected from any one of:
- 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-benzyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-*N,N*-diethyl-benzamide,
4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-pyridin-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-*N,N*-diethyl-benzamide,
4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-pyridin-4-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-*N,N*-diethyl-benzamide,
4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-furan-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-*N,N*-diethyl-benzamide,
4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-furan-3-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-*N,N*-diethyl-benzamide,
4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-thiophen-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-*N,N*-diethyl-benzamide,
4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-pyrrol-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-*N,N*-diethyl-benzamide, and
4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-thiophen-3-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-*N,N*-diethyl-benzamide.
6. A compound according to any of the preceding claims, in form of its hydrochloride, dihydrochloride, sulfate, tartrate, ditrifluoroacetate or citrate salts.
7. A process for preparing a compound of formula I, comprising the reacting a compound of the general formula II



wherein PG is a urethane protecting group such as Boc or CBZ, or a benzyl or substituted benzyl protecting group, such as 2,4-dimethoxybenzyl, with 3-aminophenyl boronic acid, using a palladium catalyst, e.g. Pd(PPh₃)₄, in the presence of a base, e.g. Na₂CO₃, to give the compounds of general formula III,



which is thereafter deprotected, under standard conditions and alkylated under reductive conditions with a compound of the general formula R¹-CHO to give compounds of the general formula I.

8. A compound according to claim 1 for use in therapy.
9. Use of a compound according to formula I of claim 1 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of pain, anxiety or functional gastrointestinal disorders.

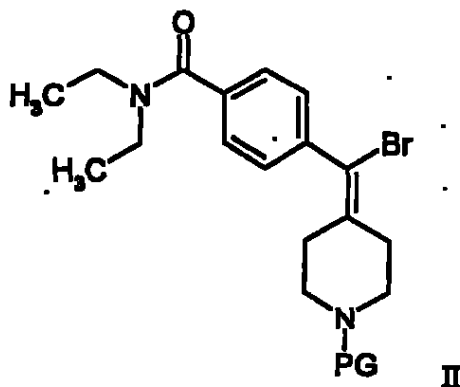
10. A pharmaceutical composition comprising a compound of the formula I according to claim 1 as an active ingredient, together with a pharmaceutically acceptable carrier.

11. A method for the treatment of pain, whereby an effective amount of a compound of the formula I according to claim 1 is administered to a subject in need of pain management.

12. A method for the treatment of functional gastrointestinal disorders, whereby an effective amount of a compound of the formula I according to claim 1, is administered to a subject suffering from said functional gastrointestinal disorder.

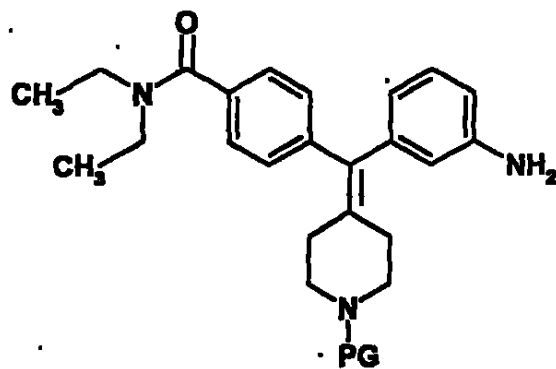
13. A method for the treatment of anxiety, whereby an effective amount of a compound of the formula I according to claim 1, is administered to a subject suffering from said anxiety.

14. A compound of the general formula II



wherein PG is a urethane protecting group such as Boc or CBZ, or a benzyl or substituted benzyl protecting group, such as 2,4-dimethoxybenzyl.

15. A compound of the general formula III

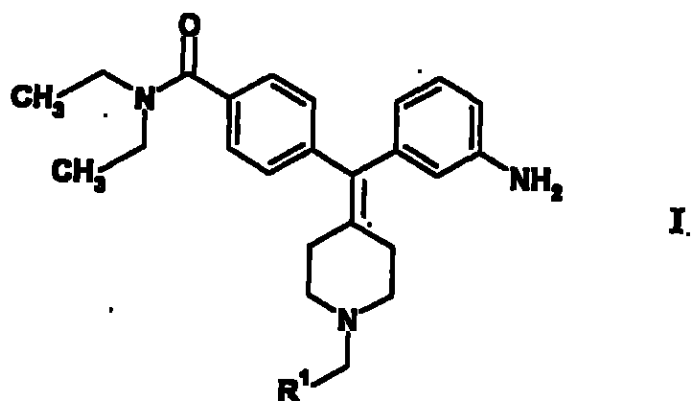


III

wherein PG is a urethane protecting group such as Boc or CBZ, or a benzyl or substituted benzyl protecting group, such as 2,4-dimethoxybenzyl.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la formula I



en donde

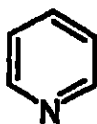
R^1 se selecciona de cualquiera de

- (i) fenilo



- (ii) piridinilo

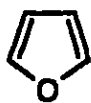
83
29



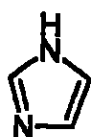
(iii) tienilo



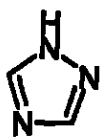
(iv) furanilo



(v) imidazolilo



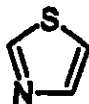
(vi) triazolilo



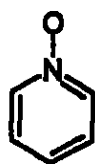
(vii) pirrolilo



(viii) tiazolilo



(ix) piridil-N-óxido



en donde cada anillo fenilo R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 pueden ser independientemente además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 lineal y ramificado, NO_2 , CF_3 , alcoxi C_1-C_6 , cloro, flúor, bromo y yodo, así como las sales de los mismos.

2. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, en donde cada anillo fenilo R^1

y cada anillo heteroaromático R^1 pueden ser independientemente además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, CF_3 , cloro, flúor, bromo y yodo.

3. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, en donde cada anillo fenilo R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 pueden ser independientemente además sustituidos por un grupo metilo.
4. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo, pirrolilo, piridinilo, tienilo ó furanilo.
5. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, seleccionado de cualquiera de:

4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-bencil-piperidin-4-iliden)-metil]-*N,N*-dietil-benzamida;

4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-*N,N*-dietil- benzamida;

4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-*N,N*-dietil- benzamida;

4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-furano-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-*N,N*-dietil- benzamida;

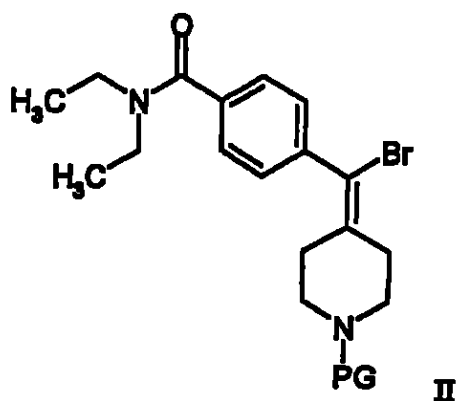
4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-furano-3-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-*N,N*-dietil- benzamida;

4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-tiofen-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-*N,N*-dietil- benzamida;

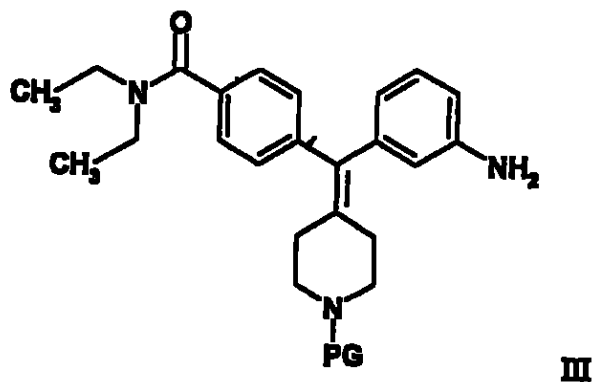
4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-pirrol-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-*N,N*-dietil- benzamida; y

4-[1-3-Aminofenil)-1-(1-tiofen-3-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-*N,N*-dietil- benzamida;

6. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en forma de sus sales clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, tartrato, ditrifluoracetato ó citrato.
7. Un proceso para la preparación de un compuesto de la formula I, que comprende la reacción de un compuesto de la formula general II,



en donde PG es un grupo protector de uretano, tales como Boc o CBZ ó un bencilo ó grupo protector bencilo sustituido, tal como 2,4-dimetoxibencilo, con ácido 3-aminofenil borónico, usando un catalizador de paladio, p.Ej. Pd (PPh₃)₄ en presencia de una base, p. Ej. Na₂CO₃ para producir los compuestos de la formula general III,



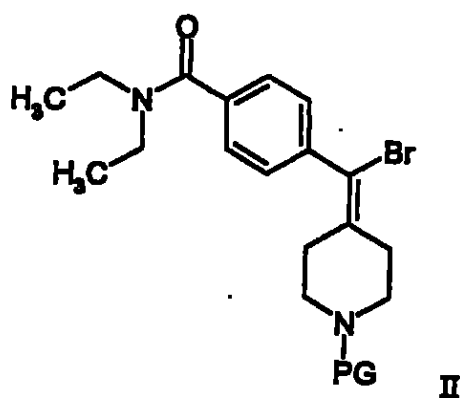
37
33

los cuales son desprotegidos posteriormente bajo condiciones estándares y alquilados bajo condiciones reductoras con un compuesto de la formula general R^1-CHO para producir compuestos de la formula general I.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en terapia.
9. Uso de un compuesto conforme a la formula I de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para uso en tratamiento de dolor, ansiedad y desórdenes gastrointestinales funcionales.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la formula I, conforme a la reivindicación 1 como un ingrediente activo, junto con un portador aceptable farmacéuticamente.
11. Un método para el tratamiento del dolor, por el cual una cantidad efectiva del compuesto de la formula I, conforme a la reivindicación 1 es administrado a un sujeto que necesite manejo del dolor.
12. Un método para el tratamiento de desórdenes gastrointestinales funcionales, por el cual una cantidad efectiva de un compuesto de la formula I, conforme a la reivindicación 1, es administrado a un sujeto que sufra de dicho desorden gastrointestinal funcional.
13. Un método para el tratamiento de la ansiedad, por el cual una cantidad efectiva de un compuesto de la formula I, conforme a la

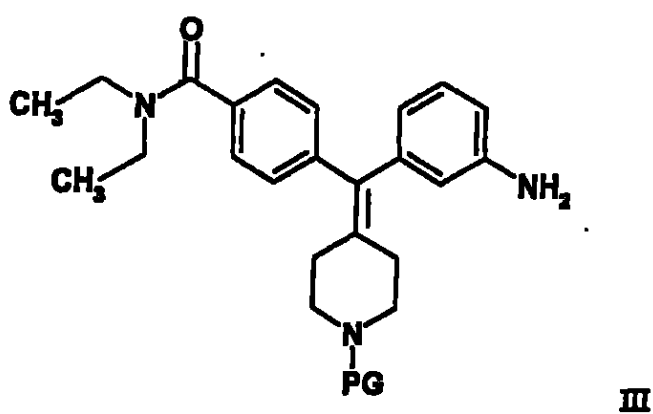
reivindicación 1, es administrado a un sujeto que sufra de dicha ansiedad.

14. Un compuesto de la formula general II.



en donde PG es un grupo protector de uretano tales como Boc o CBZ ó un bencilo ó un grupo protector bencilo sustituido, tal como 2,4-dimetoxibencilo

15. Un compuesto de la formula general III.



39
35

en donde PG es un grupo protector de uretano tales como Boc ó CBZ
ó un bencilo ó un grupo protector bencilo sustituido, tal como 2,4-
dimetoxibencilo.

40
36

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100367-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/SE02/00953	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16.05.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 18.05.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC : C07D 211/70, 401/06, 405/06, 409/06, A61K 31/445, 31/4523, A61P 25/04, 25/22		
Solicitante ASTRAZENECA AB		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</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 _____ 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 04.12.2002	Fecha de terminación de este reporte 27.08.2003
Nombre y dirección de correo de IPEA/SE Patent- och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Fax No. 08-667 72 88	Funcionario autorizado Solveig Gustavsson/EÖ Teléfono No. 08-782 25 00

34
32

I. Base del informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente

☐ la descripción:

páginas _____, como originalmente se presentaron

páginas _____, presentadas con la demanda

páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ las reivindicaciones:

páginas _____, como originalmente se presentaron

páginas _____, según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19

páginas _____, presentadas con la demanda

páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ los dibujos:

páginas _____, como originalmente se presentaron

páginas _____, presentadas con la demanda

páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ la secuencia que enumera parte de la descripción:

páginas _____, como originalmente se presentaron

páginas _____, presentadas con la demanda

páginas _____, presentadas con la carta de _____

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma _____ el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).

☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).

☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se registró.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas _____

☐ las reivindicaciones, Nos. _____

☐ los dibujos, página/fig _____

5. ☐ Este informe ha sido establecido como si (algunas) las enmiendas no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).**

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este informe como "presentadas originalmente" y se anexan a este informe ya que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17).

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este reporte.

42
38

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/SE02/00953

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

1. Las preguntas ya sea que la invención reivindicada aparezca como novedad, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 11-13

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 11-13
se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional
(especificar):

Ver regla PCT 67.1. (iv).: Método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por medio
de cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico.

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indique elementos particulares a continuación) o dichas
reivindicaciones Nos. _____

son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas
tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado
de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones
Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

43
39

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/SE02/00953

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-10	SI
	Reivindicaciones	14-15	NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-10, 14-15	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-10, 14-15	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

D1) WO 9828275 A1

Los compuestos de las actuales reivindicaciones se incluyen en la fórmula general de las reivindicaciones 1-2 en el documento D1.

Los actuales compuestos difieren de los compuestos ejemplificados en D1 en que ellos son substituidos en el grupo fenilo (substituyente B en la fórmula (I)) con un grupo amina (ver compuesto 37) o en los casos donde un grupo amina está presente R1 es H en lugar de arilo- o heteroarilmetilo (ver compuesto 68). Así, los compuestos también como las composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 10 son considerados novedosos.

Las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 10 se refieren a una selección de compuestos de acuerdo con la fórmula general en D1. Tal selección puede únicamente ser considerada como patentable si los novedosos compuestos en la actual solicitud de patente presentan un efecto inesperado comparados con los compuestos conocidos en el documento arriba citado.

Tal efecto inesperado no ha sido mostrado.

El proceso de preparación de acuerdo con la reivindicación 7 es conocido de D1 (ver pagina 55, última línea del compuesto 52 hasta el 54) excepto por el último paso. Así, la reivindicación 7 es novedosa.

Sin embargo, la alquilación reductiva de una amina con un aldehído es un proceso general bien conocido.

Por lo tanto, la reivindicación 7 se considera carente de nivel inventivo.

Los intermediarios de las reivindicaciones 14 y 15 difieren de los compuestos de D1 únicamente en que son substituidos en la amida con un isopropilo en lugar de un etilo, ver pagina 55, compuestos

.../...

49
40

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/SE02/00953

Casilla Adicional

(Espacio para ser usado cuando el espacio no es suficiente en las casillas)

Continuación de: Casilla V

52 y 53, así como también la pagina 58 (compuesto 52) para el compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 y la pagina 69 ejemplo 41 (en el cual el compuesto 68 fue preparado en la misma forma como el compuesto 54 en el ejemplo 27 de acuerdo con el esquema de la pagina 55) para el compuesto de acuerdo con la reivindicación 15. En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 14 y 15 son novedosas pero carentes de nivel inventivo.

CASO 100367-TP
D874 48
21

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: Global Intellectual Property AstraZeneca AB 151 85 Södertälje	CODE	DATE	NTD
	ANKOM 02 SEP 2003		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY GPS EXAMINATION REPORT
	DATA ENTERED		(PCT Rule 71.1)
	FINAL CHECK	Date of mailing (day/month/year) 01-09-2003	
Applicant's or agent's file reference 100367-1 WO		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/SE02/00953	International filing date (day/month/year) 16-05-2002	Priority date (day/month/year) 18-05-2001	
Applicant AstraZeneca AB et al			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

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

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

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

CODE	DATE	NTD
REC'D SEP 05 2003 E.P.O.S		
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

Name and mailing address of the IPEA/ Patent- och registreringsverket Box 3055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-687 72 88	Telex 17878 PATOREG-S	Authorized officer M. nica Norlin Telephone No. 08-782 25 00
--	-----------------------------	--

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100367-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/SE02/00953	International filing date (day/month/year) 16.05.2002	Priority date (day/month/year) 18.05.2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 211/70, 401/06, 405/06, 409/06, A61K 31/445, 31/4523, A61P 25/04, 25/22		
Applicant AstraZeneca AB et al		

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 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

I ☒ Basis of the report

II ☐ Priority

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

IV ☐ Lack of unity of invention

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

VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

CODE	DATE	NTD
ANKOM	02 SEP 2003	GIPS
DATA ENTERED		
CHECK		

Date of submission of the demand 04.12.2002	Date of completion of the demand 27.08.2003
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5035 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer Solveig Gustavsson/EÖ Telephone No. 08-782 25 00

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/00953

47
23

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:**

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement) under article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination 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.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheet/fig. _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2 (c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/00953

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 11-13

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 11-13

relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/00953

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-10</u>	YES
	Claims	<u>14-15</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	<u>1-10, 14-15</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-10, 14-15</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

D1) WO 9828275 A1

The compounds of the present claims are enclosed in the general formula of claims 1-2 in document D1.

The present compounds differ from the exemplified compounds of D1 in that they are substituted on the phenyl-group (substituent B in formula (I)) with an amine-group (see compound 37) or in cases where an amine-group is present R1 is H instead of aryl- or heteroarylmethyl (see compound 68). Thus, the compounds as well as the pharmaceutical compositions according to claims 1-6 and 8-10 are considered to be novel.

Claims 1-6 and 8-10 relate to a selection of compounds according to the general formula in D1. Such a selection can only be considered as patentable if the novel compounds in the present patent application present an unexpected effect compared to the known compounds in the above cited documents. No such unexpected effect has been shown.

The process of preparation according to claim 7 is known from D1 (see page 55, last line from compound 52 to 54) except for the last step. Thus claim 7 is novel.

However, reductive alkylation of an amine with an aldehyde is a wellknown general process.

Therefore, claim 7 is considered to lack inventive step.

The intermediates of claims 14 and 15 differ from the compounds of D1 only in that they are substituted on the amide with an isopropyl instead of an ethyl, see page 55, compounds

.../...

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/00953

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box V

52 and 53, as well as page 58 (compound 52) for the compound according to claim 14 and page 69 example 41 (in which the compound 68 was prepared in the same way as compound 54 in example 27 according to the scheme on page 55) for the compound according to claim 15.

Consequently, claims 14 and 15 are considered to be novel but to lack inventive step.

51
47

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.

\$2
48

**DERIVADOS DE 4-(FENIL-PIPERIDIN-4-ILIDEN-METIL)-BENZAMIDA Y
SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, ANSIEDAD O
DESÓRDENES GASTROINTESTINALES**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Son revelados y reivindicados en la presente solicitud compuestos de fórmula general I

R₁ se selecciona de uno cualquiera de fenilo, piridinilo, pirrolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo y N-óxido de piridina; donde cada anillo fenilo R₁ y anillo heteroaromático R₁ pueden además opcional e independientemente estar sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆ lineal y ramificado, NO₂, CF₃, alcoxi C₁-C₆, cloro, flúor, bromo, y yodo. Los sustituyentes en el anillo fenilo y en el anillo heteroaromático pueden ocurrir en cualquier posición de dicho sistema de anillo; así como también las sales y composiciones farmacéuticas que comprenden los novedosos compuestos y su uso en terapia, en particular en el manejo del dolor, la ansiedad y desordenes gastrointestinales funcionales.

**DERIVADOS DE 4-(FENIL-PIPERIDIN-4-ILIDEN-METIL)-BENZAMIDA Y
SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, ANSIEDAD O
DESÓRDENES GASTROINTESTINALES**

Campo de la Invención

La presente invención está dirigida a compuestos novedosos, a un proceso para su preparación, su uso y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos novedosos. Los compuestos novedosos son útiles en terapia y en particular para el tratamiento del dolor, ansiedad y desórdenes gastrointestinales funcionales.

Antecedentes de la Invención

El receptor δ ha sido identificado como aquel que tiene un papel en muchas funciones corporales, tales como los sistemas circulatorios y del dolor. Por lo tanto, los ligandos para el receptor δ pueden encontrar uso potencial como agentes analgésicos y/o antihipertensivos. Los ligandos para el receptor δ también han mostrado que poseen actividades inmunomoduladoras.

Actualmente está bien establecida la identificación de por lo menos tres poblaciones diferentes de receptores opioides (μ , δ y κ) y los tres son aparentes en los dos sistemas, nervioso central y periférico, de muchas especies, incluyendo el del hombre. Cuando se activaron uno o más de estos receptores se observó analgesia en muchos modelos animales.

Con algunas excepciones, los ligandos δ opioides selectivos actualmente disponibles son peptídicos por naturaleza y no son adecuados para la administración por rutas sistémicas. Un ejemplo de un agonista δ no peptídico es SNC80 (*Bilsky E.J et al, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 273 (1), pp. 359-366 (1995)*). Sin embargo, todavía existe la necesidad de agonistas δ selectivos que tengan no sólo una selectividad mejorada, sino también un perfil de efectos colaterales mejorados.

De este modo, el problema subyacente en la presente invención no sólo era encontrar algunos analgésicos que tuvieran efectos analgésicos mejorados, sino también con un perfil de efectos colaterales mejorados sobre los agonistas μ actuales, así como también que tuvieran una eficacia sistémica mejorada.

Los analgésicos que han sido identificados y que existen en el estado de la técnica tienen muchas desventajas en cuanto a que éstos sufren de una farmacocinética pobre y no son analgésicos cuando son administrados por rutas sistémicas. También existe documentación en cuanto a que compuestos agonistas δ preferidos descritos dentro del estado de la técnica muestran efectos convulsivos importantes cuando son administrados sistémicamente.

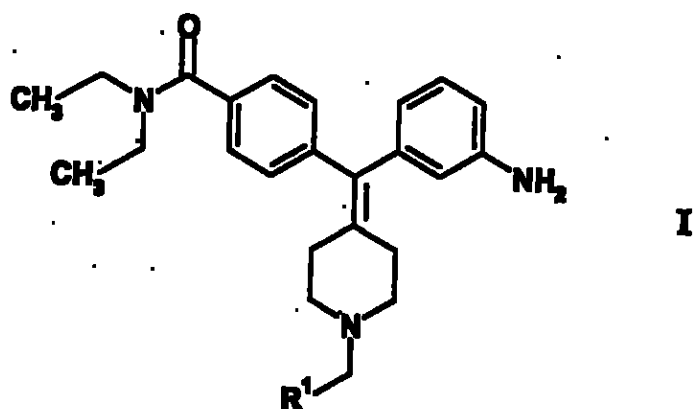
Ahora hemos encontrado ciertos compuestos que muestran sorprendentemente propiedades mejoradas *i.e.* potencia agonista δ

SS
51

mejorada, potencia *in vivo*, farmacocinética, biodisponibilidad, estabilidad *in vitro* y/o toxicidad más baja.

Esquema de la Invención

Los compuestos novedosos conforme a la presente invención están definidos por la formula I.



en donde

R¹ se selecciona de cualquiera de

(i) fenilo



(ii) piridinilo



(iii) tienilo

36
52



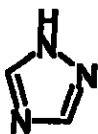
(iv) furanilo



(v) imidazolilo



(vi) triazolilo



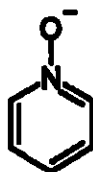
(vii) pirrolilo



(viii) tiazolilo



(ix) piridil-N-óxido



en donde cada anillo fenilo R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 pueden ser opcionalmente e independientemente además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_6 lineal y ramificado, NO_2 , CF_3 , alcoxi C_1-C_6 , cloro, flúor, bromo y yodo. Las sustituciones sobre el anillo fenilo y sobre el anillo heteroaromático pueden tener lugar en cualquier posición de los mencionados sistemas del anillo;

Una realización adicional de la presente invención es un compuesto conforme a la figura 1, en donde R^1 es tal como se definió anteriormente y cada anillo fenilo R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 pueden ser además independientemente sustituidos por un grupo metilo.

Una realización adicional de la presente invención es un compuesto conforme a la figura 1, en donde R^1 es fenilo, pirrolilo, piridinilo, tienilo o

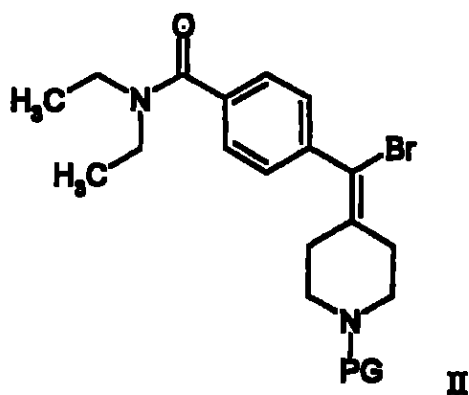
furano opcionalmente con 1 ó 2 de los sustituyentes preferidos sobre el anillo fenilo R¹ ó el anillo heteroaromático R¹.

Otra realización de la presente invención es un compuesto conforme a la figura I, en donde R¹ es fenilo, pirrolilo o piridinilo opcionalmente con 1 ó 2 de los sustituyentes preferidos sobre el anillo fenilo R¹ ó sobre el anillo heteroaromático R¹.

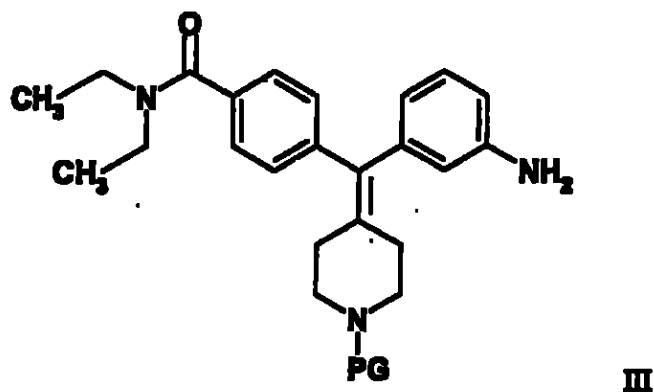
Otra realización de la presente invención es un compuesto conforme a la figura I, en donde R¹ es tienilo ó furanilo, opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes preferidos sobre el anillo heteroaromático R¹.

Cuando el anillo fenilo R¹ y el (los) anillo(s) heteroaromático(s) R¹ es (son) sustituido(s), los sustituyentes preferidos se seleccionan independientemente de cualquiera de CF₃, metilo, yodo, bromo, flúor y cloro.

El paso de reacción g en el Esquema 1, *vide infra*, se realiza por la reacción de un compuesto intermediario de la formula general II



en donde PG es un uretano o un grupo protector de uretano, tales como Boc y CBZ o bencilo o grupo protector bencilo sustituido, tal como 2,4-dimetoxibencilo, con ácido 3-aminofenil borónico, usando un catalizador de paladio, p. Ej. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, en presencia de una base, p. Ej. Na_2CO_3 para producir compuestos de la formula general III,



los cuales son desprotegidos posteriormente bajo condiciones estándares y alquilados bajo condiciones reductoras con un compuesto de la formula general $\text{R}^1\text{-CHO}$ para producir compuestos de la formula general I.

Los compuestos novedosos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para el tratamiento de varias condiciones del dolor, como el

dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de cáncer, dolor causado por artritis reumatoidea, migraña, dolor abdominal, etc. Sin embargo esta lista no debe interpretarse como exhaustiva.

Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, especialmente para enfermedades auto inmunes, como la artritis, para injertos de piel, trasplante de órganos y necesidades quirúrgicas similares, trastornos del colágeno, varias alergias, para uso como agentes antitumorales y agentes antivirales.

Los compuestos de la invención son útiles en estados de enfermedades donde la degeneración o disfunción de receptores opioides están presentes o implicados en ese paradigma. Esto puede implicar el uso de versiones marcadas isotópicamente de los compuestos de la invención en técnicas de diagnóstico y aplicaciones de imagen tales como la tomografía de emisión de positrones (PET).

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de diarrea, depresión, ansiedad y desórdenes relacionados con el estrés, tales como desordenes de estrés post traumático, pánico, ansiedad generalizada, fobia social y desorden compulsivo obsesivo; incontinencia urinaria, varias enfermedades mentales, tos, edema pulmonar, varios desórdenes gastro intestinales, p. Ej. estreñimiento, desórdenes gastrointestinales funcionales, tales como Síndrome de Intestino Irritable y Dispepsia Funcional, mal de Parkinson y otros desórdenes motores, daños cerebrales traumáticos,

ataques, cardioprotección seguida de un infarto del miocardio, daños a la columna y adicción a las drogas, incluyendo tratamientos del alcohol, nicotina, opioides y abuso de otras drogas, así como desórdenes del sistema nervioso simpático, como por ejemplo la hipertensión.

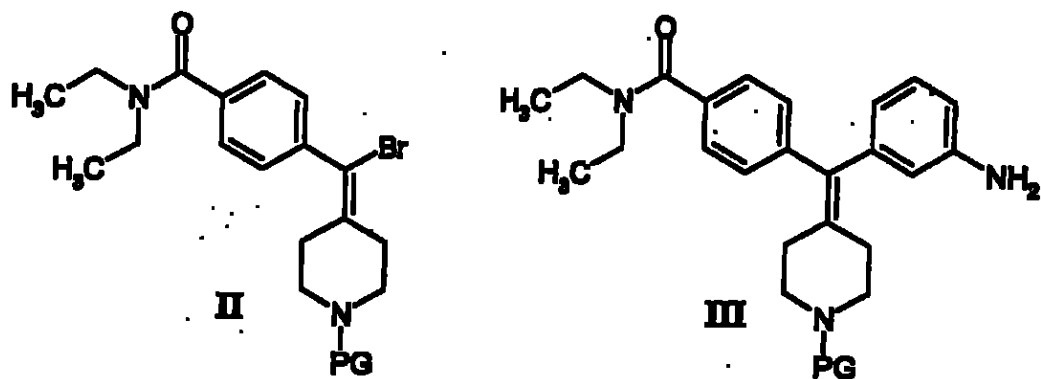
Los compuestos de la invención son útiles como un agente analgésico para uso durante anestesia general y cuidado de anestesia monitoreada. Con frecuencia son usadas combinaciones de agentes con diferentes propiedades para lograr un balance de los efectos necesarios para mantener el estado anestésico (p. Ej. amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Dentro de esta combinación están incluidos los anestésicos inhalados, los hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares y los opioides.

También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquiera de los compuestos conforme a la formula I anterior para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones anteriormente discutidas.

Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento de un sujeto que sufra de cualquiera de las condiciones anteriormente discutidas, por el cual una cantidad efectiva de un compuesto conforme a la formula I anterior es administrada al paciente que requiere de dicho tratamiento.

62
58

Otro aspecto de la presente invención son los intermediarios de la fórmula general II y III,



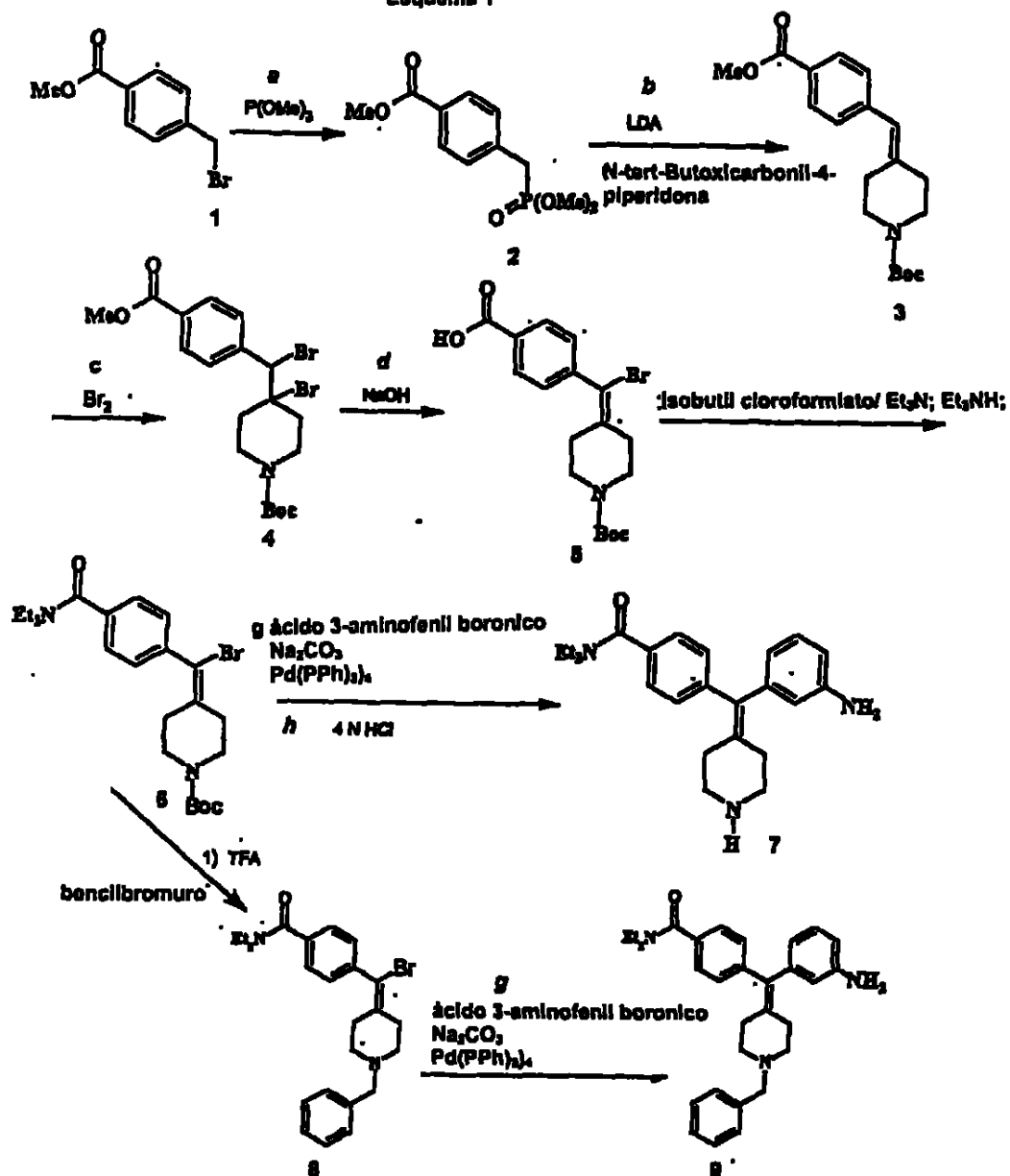
en donde PG es un grupo protector uretano tal como Boc o CBZ o un bencilo o un grupo protector bencilo sustituido, tal como el 2,4-dimetoxibencilo.

Métodos de Preparación

EJEMPLOS

La invención será ahora descrita en más detalle por los siguientes Esquemas y Ejemplos, que no deben constituirse como una limitante de la invención.

Esquema 1



Ejemplo 1: *N,N*-dietil-4-(3-aminofenil-piperidin-4-iliden-metil)-benzamida**(compuesto 7)****(i) Preparación de éster *tert*butílico del ácido 4-(4-metoxycarbonil-benciliden)-piperidin-1-carboxílico**

Una mezcla del material de partida 1 (11.2 g, 49 mmol) y de trimetil fosfito (25mL) fue reflujaada bajo N₂ por 5 horas. Se retiró el exceso de trimetil fosfito por co-distilación con tolueno para producir el compuesto 2 en rendimiento cuantitativo:

¹ H NMR (CDCl₃) δ 3.20 (d, 2H, J=22 Hz, CH₂), 3.68 (d, 3H 10.8 Hz, OCH₃), 3.78 (d, 3H, 11.2 Hz, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.38 (m, 2H Ar-H), 8.00 (d, 2H, J=8 Hz, Ar-H).

(ii) éster *tert*butílico del ácido 4-(4-metoxycarbonil-benciliden)-piperidin-1-carboxílico (compuesto 3)

A una solución de 2 en THF seco (200 mL) se agregó gota a gota diisopropilamida de litio (32.7 mL 1.5 M en hexanos, 49 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente antes de adicionar *N-tert*-butoxicarbonilo-4-piperidona (9.76 g, 49 mmol en 100 mL de THF seco). Después de 12 horas, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las fases orgánicas combinadas se dejaron secar sobre MgSO₄ y se evaporaron para obtener un producto crudo, el cual fue purificado por

65
61

cromatografía instantánea para obtener **3** como un sólido blanco (5.64 g, 35%).

IR (NaCl) 3424, 2974, 2855, 1718, 1688, 1606, 1427, 1362, 1276 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 2.31 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.33 (s, 1H, CH), 7.20 (d $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.94 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 28.3, 29.2, 36.19, 51.9, 123.7, 127.8, 128.7, 129.4, 140.5, 142.1, 154.6, 166.8.

(iii) Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-Bromo-4-[bromo-(4-metoxycarbonil-fenil)-metil]-piperidin-1-carboxílico (compuesto **4**)

A una mezcla de **3** (5.2 g, 16 mmol) y K_2CO_3 (1.0 g) en diclorometano seco (200 mL) se agregó una solución de bromo (2.9 g, 18 mmol) en 30 mL de CH_2Cl_2 a 0°C después de 1.5 horas a temperatura ambiente, la solución después de la filtración de K_2CO_3 fue condensada. Luego el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua (200 mL), HCl 0.5 M (200 mL) y salmuera (200 mL), y se secó sobre MgSO_4 . La remoción de los solventes proporcionó un producto crudo, el cual fue recristalizado a partir de metanol para producir **4** como un sólido blanco (6.07 g, 78%):

IR (NaCl) 3425, 2969, 1725, 1669, 1426, 1365, 1279, 1243 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (s, 9H), 1.75, (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 3.08 (br, 2H), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.08 (br, 3H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H) 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 28.3, 36.6, 38.3, 40.3, 52.1, 63.2, 72.9, 129.0, 130.3, 130.4, 141.9, 154.4, 166.3

(iv) éster *tert*-butílico del ácido 4-[bromo-(4-carboxi-fenil)-metilen]-piperidin-1-carboxílico (compuesto 5)

Una solución de 4 (5.4 g 11 mmol) en metanol (300 mL) y NaOH 2.0 M (100 mL) fue calentada a 40°C por 3 horas. El sólido se recolectó por filtración y se dejó secar durante toda la noche al vacío. La sal seca se disolvió en acetonitrilo/agua al 40% y se ajustó a pH 2 usando HCl concentrado. El producto 5 (3.8 g, 87%) se aisló como un polvo blanco por filtración:

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H, ^tBu), 2.22 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 2.64 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 3.34 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 3.54 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 7.35 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H), 8.08 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 28.3, 31.5, 34.2, 44.0, 115.3, 128.7, 129.4, 130.2, 137.7, 145.2, 154.6, 170.3;

(v) éster *tert*-butílico del ácido 4-[bromo-(4-dietilcarbamoil-fenil)-metilen]-piperidin-1-carboxílico (compuesto 6).

A una solución del compuesto 5 (1.0 g, 25 mmol) en diclorometano seco (10 mL) a -20°C se agregó isobutilcloroformato (450mg 3.3 mmol). Después de 20 minutos a -20°C se agregó dietilamina (4 mL) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1.5 horas los solventes se evaporaron y el residuo fue dividido entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se seco sobre MgSO_4 . La remoción de los solventes dio un producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía instantánea para producir el compuesto 6 como agujas blancas (800 mg, 73%); IR (NaCl) 3051, 2975, 1694, 1633, 1416, 1281, 1168, 1115 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.13 (br, 3H, CH_3), 1.22, (br, 3H, CH_3), 1.44 (s, 9H, ^tBu), 2.22 t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.33. (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H. Ar-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 12.71, 14.13, 28.3, 31.5, 34.2, 39.1, 43.2, 79.7, 115.9, 126.3, 129.3, 136.8, 137.1, 140.6, 154.6, 170.5.

(vi) Preparación de *N,N*-dietil-4-(3-hidroxifenil-piperidin-4-iliden-metil)-benzamida (compuesto 7)

A un matraz que contenga bromuro de vinilo (6) (8.5g, 18.9 mM) se agrega xileno (120mL), etanol (80mL) y ácido 3-aminofenilborónico (1.5 eq). La solución es desgasificada por 30 minutos, luego se agrega carbonato de sodio acuoso (2N, 29mL, 3.0 eq, desgasificada por 30 minutos) vía cánula. Se agrega tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0.075 eq). La mezcla de la reacción es desgasificada por 10 minutos y calentada a 80°C durante toda la noche. La reacción es enfriada, diluida con agua y filtrada a través de tierra de diatomáceas. La fase orgánica es removida y la fase acuosa es extraída con éter (2 x 50 mL). El extracto orgánico combinado es secado con sulfato de magnesio anhidro, filtrado y concentrado. El residuo fue usado crudo para las siguientes transformaciones.

Ejemplo 2: *N,N*-dietil-4-(3-aminofenil-*N*-bencil-piperidin-4-iliden-metil)-benzamida (compuesto 9)

(i) Preparación de *N,N*-dietil-4-(bromo-*N*-bencil-piperidin-4-iliden-metil)-benzamida (compuesto 8)

El compuesto 6 preparado en el Ejemplo 1(v) anterior (6.122 g, 13.4 mmol), se trató con TFA (13 mL) en diclorometano (80 mL) a temperatura ambiente.

Después de 2 horas, la mezcla de reacción se lavó con hidróxido de sodio 2M (25 mL) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió con diclorometano (120mL), se enfrió a 0°C y se agregó bromuro de bencilo (1.8mL; 15.1 mmol) y trietilamina (5.7mL, 41.0 mmol). La reacción fue gradualmente calentada a temperatura ambiente y después de 20 horas la reacción se lavó con agua (1x 100mL). La fase orgánica se secó (MgSO_4) se filtró y se concentró. La purificación se realizó por cromatografía instantánea, eluyendo con 50% a 60% de acetato de etilo en hexanos para dar 3.80 g del producto (64% de rendimiento)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.13 (br, 3H, CH_3), 1.23 (br, 3H, CH_3), 2.28 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.27 (m, 2H) 3.53 (br, 4H), 7.20-7.40 (m, 9H, Ar-H).

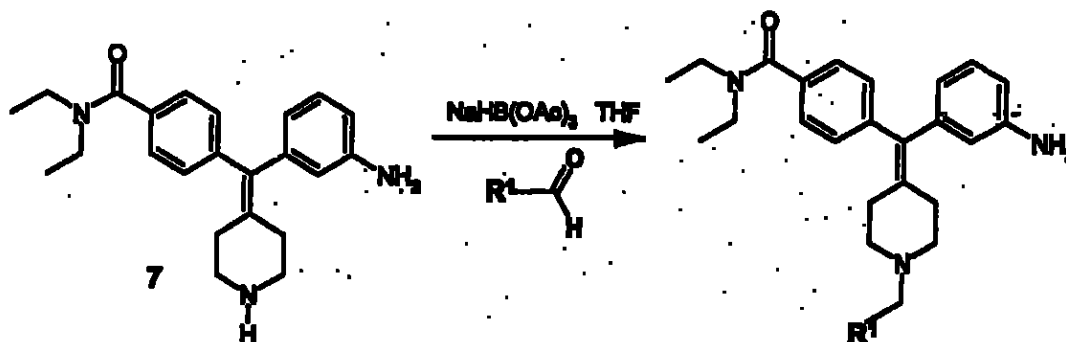
(ii) *N,N*-dietil-4-(3-aminofenil-*N*-bencil-piperidin-4-ílden-metil)-benzamida
(compuesto 9)

A un matraz que contenga 8.5g de bromuro de vinilo (8) se agrega 120mL de xileno, 80mL de etanol y 3.96 g de ácido 3-aminofenil borónico (1.5eq). La solución fue desgasificada por 30 minutos y luego es agregado carbonato de sodio 2N 29.0 mL (3.0eq) (desgasificado por 30 minutos) vía cánula. Se agregó tetrakis(trifenil)fosfina paladio (1.67g, 0.075 eq). La mezcla de reacción es desgasificada por 10 minutos, luego calentada a 80°C por 17 horas. La mezcla fue entonces enfriada, diluida con agua y filtrada a través de tierra de diatomáceas. La fase orgánica es removida y la fase acuosa es extraída con éter (2X). Los orgánicos combinados fueron secados con sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue

purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con 2% metanol a 4% metanol en diclorometano. El producto (8.14g, 93%) fue obtenido como una espuma naranja. El residuo se disolvió en 80mL de éter y se agregó 40mL HCl/éter. La suspensión fue concentrada después de 30 minutos y el sólido se secó bajo alto vacío.

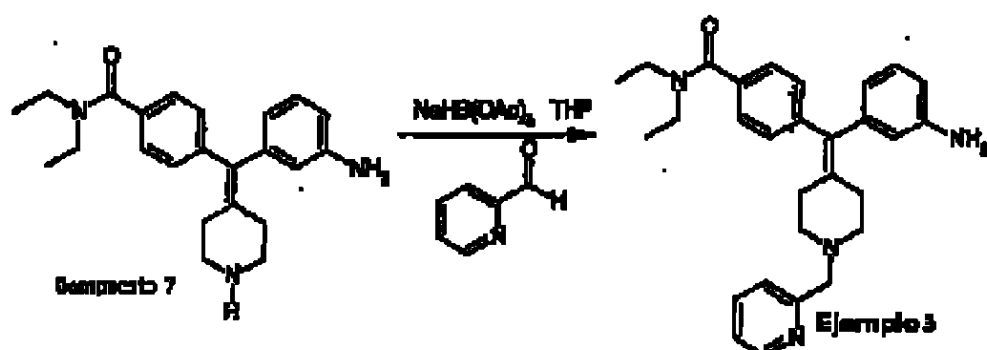
Ejemplos 3-9

Los Ejemplos Adicionales 3-9 fueron preparados siguiendo el procedimiento sintético general a continuación.



A una solución del compuesto 7 en tetrahidrofurano (THF) seco se agregó el aldehído (1-1.5eq), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (1-1.6eq). La reacción es agitada a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por un período de tiempo prolongado (6-48 horas) para asegurar una completa reacción. Posteriormente la mezcla de la reacción es sometida a un procedimiento de trabajo y purificación estándar. La cantidad de THF no es importante. Se prefiere una cantidad correspondiente a aproximadamente 30mL por gramo de amina.

El procedimiento descrito a continuación para el Ejemplo 3 es típico.

Ejemplo 3:

A una solución de amina 7 (540 mg. 1.48 mmol, 1.0 equiv) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente se agregó 2-piridin carboxaldehído (170 μ l, 1.38 mmol, 1.2 equiv). Después de agitar por 10 minutos se agregó a la solución triacetoxiborohidruro de sodio (410 mg, 1.93 mmol, 1.3 equiv). Después de agitar durante la noche, la mezcla de la reacción se diluyó con diclorometano (10ml) y la solución acuosa de hidróxido de sodio 2M (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano tres veces (15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase reversa (Gradiente: 10% a 50% B en A, A: TFA 0.1% en agua; B: TFA 0.1% en acetonitrilo). La fracción fue concentrada bajo presión reducida y neutralizada a pH=11 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2M. Luego la mezcla fue extraída dos veces con acetato de etilo (30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. A esta mezcla se agregó una solución HCl 1M en éter dietílico (4ml, ca 3.5 equiv). La mezcla resultante fue entonces concentrada bajo presión reducida. El sólido blanco fue triturado con éter dietílico y

71
62
69

concentrado bajo presión reducida para producir 135 mg del producto (19% de rendimiento).

Ejemplos adicionales fueron preparados análogamente. Los datos analíticos para los Ejemplos sintéticos se muestran en la Tabla 1 a continuación

Tabla 1 : Datos analíticos para Ejemplos Sintéticos

Ej. #	R ¹	Nombre	Datos NMR (400MHz, CD ₃ OD)
2		4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-bencil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-dietil-benzamida.	7.48-7.56 (m, 6H, Ar-H); 7.26-7.38 (m, 6H, Ar-H); 7.20 (t, J=2Hz, 1H, Ar-H); 4.37 (s, 2H, ArCH ₂ N); 3.51-3.54 (m, 4H); 3.28-3.30 (m, 2H); 3.17-3.22 (m, 2H); 2.74 (t, J=14Hz, 2H); 2.58-2.61 (m, 2H); 1.22-1.25 (m, 3H CH ₃); 1.11-1.15 (m, 3H, CH ₃)
3		4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-dietil-benzamida.	8.67 (d, J=4.7Hz, 1H, Ar-H); 7.88 (m, 1H, Ar-H); 7.51 (d, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 7.44 (m, 2H, Ar-H); 7.35 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.27 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.19 (t, J=7.4Hz, 2H, Ar-H); 7.09 (s, 1H, Ar-H); 4.52 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.52 (m, 2H, CH ₂); 3.44 (m, 4H, CH ₂); 3.27 (m, 2H, CH ₂); 2.70 (t, J=5.6Hz, 4H, NCH ₂ Me); 1.12 (br s, 3H, CH ₃); 1.10 (br s, 3H, CH ₃);
4		4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-dietil-benzamida	8.81 (d, J=5.5Hz, 2H, Ar-H); 8.74 (d, J=6.5Hz, 1H, Ar-H); 8.20 (m, 2H, Ar-H); 8.05 (d, J=6.5Hz, 1H, Ar-H); 7.42 (t, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 7.25 (t, J=8.4Hz, 2H, Ar-H); 7.19 (m, 2H, Ar-H); 6.98 (m, 1H, Ar-H); 4.60 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.37 (br s, 6H, CH ₂); 3.18 (br s, 2H, CH ₂); 2.62 (m, 4H, NCH ₂ Me); 1.11 (br s, 3H, CH ₃); 1.00 (br s, 3H, CH ₃)
5		4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-furano-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-dietil-benzamida	7.66 (s, 1H, Ar-H); 7.53 (t, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 7.35 (m, 3H, Ar-H); 7.27 (m, 3H, Ar-H); 7.22 (s, 1H, Ar-H); 6.74 (d, J=2.7 Hz, 1H, Ar-H); 6.52 (t, J=1.8Hz 1H, Ar-H); 4.45 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.52 (br s, 4H, CH ₂); 3.29 (m, 2H, CH ₂); 3.15 (m, 2H, CH ₂); 2.75 (m, 2H, NCH ₂ Me); 2.57 (m, 2H, NCH ₂ Me); 1.22 (br s, 3H, CH ₃); 1.11 (br s, 3H, CH ₃)
6		4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-furano-3-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-dietil-benzamida.	7.70 (s, 1H, Ar-H); 7.55 (t, J=1.8Hz, 1H, Ar-H); 7.37 (t, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 7.28 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H); 7.18 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H); 7.10 (m, 2H, Ar-H); 6.97 (s, 1H, Ar-H); 6.55 (s, 1H, Ar-H); 4.17 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.48 (m, 4H, CH ₂); 3.21 (m, 2H, CH ₂); 3.01 (m, 2H, CH ₂); 2.71 (m, 2H, NCH ₂ Me); 2.47 (m, 2H, NCH ₂ Me); 1.15 (br s, 3H, CH ₃); 1.03 (br s, 3H, CH ₃)

7		4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-tiofeno-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diethyl-benzamida.	7.35 (m, 2H, Ar-H); 7.22 (d, J=7.5Hz, 2H, Ar-H); 7.12 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H); 7.07 (m, 1H, Ar-H); 6.94 (t, J=7.5Hz, 1H, Ar-H); 6.50 (m, 1H, Ar-H); 6.40 (br s, 1H, Ar-H); 6.35 (d, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 3.83 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.44 (m, 2H, CH ₂); 3.31 (m, 2H, CH ₂); 2.74 (br s, 4H, CH ₂); 2.40 (m, 4H, NCH ₂ Me); 1.14 (br s, 3H, CH ₃); 1.02 (br s, 3H, CH ₃)
8		4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-tiofeno-3-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diethyl-benzamida	7.82 (d, J=5.5Hz, 1H, Ar-H); 7.34 (m, 3H, Ar-H); 7.24 (d, J=7.4Hz, 2H, Ar-H); 7.19 (t, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 7.12 (dd, J=3.7, 5.8Hz, 1H, Ar-H); 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H, Ar-H); 6.71 (m, 2H, Ar-H); 4.59 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.52 (m, 4H, CH ₂); 3.40 (m, 4H, CH ₂); 2.65 (br s, 4H, NCH ₂ Me); 1.22 (m, 3H, CH ₃); 1.10 (m, 6H, CH ₃)
9		4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-pirrol-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diethyl-benzamida	1.12 (br s, 3H), 1.24 (br s, 3H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 2H), 3.05-3.14 (m, 2H), 3.30 (br s, 2H), 3.44-3.60 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.25-7.38 (m, 7H), 7.52-7.56 (m, 1H), 10.69 (s, 1H)

Composiciones Farmacéuticas

Los compuestos novedosos conforme a la presente invención pueden ser administrados vía oral, sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal e intracerebroventricularmente y por inyección en las articulaciones.

Una ruta preferida de administración es oral, intravenosa ó intramuscularmente.

La dosificación dependerá de la ruta de administración, la gravedad de la enfermedad, edad y peso del paciente y otros factores normalmente tenidos en cuenta por el médico tratante, cuando se determina el régimen individual y el nivel de dosificación en cuanto al más adecuado para un paciente en particular.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención, los portadores inertes aceptables farmacéuticamente pueden ser sólidos ó líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersibles, cápsulas, cachets y supositorios.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, las cuales también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, enlazantes ó agentes desintegrantes de tabletas; éste también puede ser un material encapsulante.

En polvos, el portador es un sólido dividido finamente, el cual está en una mezcla con el componente activo dividido finamente. En tabletas, el compuesto activo es mezclado con un portador que tiene las propiedades enlazantes necesarias en proporciones adecuadas y compactados en la forma y tamaño deseados.

Para la preparación de composiciones de supositorios, una cera de bajo punto de fusión como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao es fundida inicialmente y el ingrediente activo es dispersado en esta, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida es posteriormente vertida en moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

Las sales incluyen, pero no están limitadas a, sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la presente invención incluyen:

acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, acetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, di-clorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glucaptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metil-nitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, trietilioduro y benzatina.

Ejemplos de sales farmacéuticamente no aceptables dentro del alcance de la presente invención incluyen: yodohidrato, perclorato, tetraflúoroborato.

Las sales farmacéuticamente no aceptables pueden ser de uso por sus propiedades físicas y/o químicas ventajosas tales como la cristalinidad.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son los clorhidratos, sulfatos y bitartratos. Las sales de clorhidrato y sulfato son particularmente preferidas.

El término composición tiene por objeto incluir la formulación del componente activo con el material encapsulante como un portador que provee una cápsula en la cual el compuesto activo (con ó sin otros portadores) está rodeado por un portador, el cual está de este modo en asociación con este. De igual manera se incluyen los cachets.

Las tabletas, polvos, cachets y cápsulas pueden usarse como forma de dosis sólidas adecuadas para administración oral.

El líquido de composiciones incluye soluciones, suspensiones y emulsiones. El agua estéril o soluciones de agua-propilen-glicol de los compuestos activos pueden mencionarse como un ejemplo de preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas también pueden ser formuladas en solución en solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas para administración oral pueden ser preparadas disolviendo el compuesto activo en agua y agregando colorantes adecuados, agentes saborizantes, estabilizadores y agentes espesantes, si se desea. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden fabricarse dispersando el componente activo dividido finamente en agua, junto con un material viscoso, tal como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión conocidos en la técnica de formulación farmacéutica.

Preferiblemente las composiciones farmacéuticas están en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la composición está dividida en dosis unitarias que contienen las cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empacada; el empaque contiene cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, tabletas empacadas, cápsulas y polvos en viales ó ampollas. La forma de dosificación unitaria puede estar también en cápsula, cachet ó la tableta en

sí misma, ó puede estar en el número adecuado de cualquiera de estas formas empacadas.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Modelo *In Vitro*

Cultivo de células

A. Las células humanas 293S que expresan receptores humanos clonados μ , δ y κ y resistencia a la neomicina crecieron en una suspensión a 37°C y 5% de CO₂ en matraces de agitación que contienen DMEM 10% FBS libre de calcio, BCS 5%, Pluronic F-68 0.1% y geneticina 600 μ g/ml.

B. Los cerebros de ratones y ratas se pesaron y enjuagaron en PBS helado (que contiene EDTA 2.5mM, pH 7.4). Los cerebros fueron homogeneizados con un politrón por 15 segundos (ratón) ó 30 segundos (rata) en un amortiguador de lisis helado (Tris 50mM, pH 7.0, EDTA 2.5 mM, con fluoruro fenilmetilsulfonil agregado justo antes de usarlo a un patrón de 0.5 mM a 0.5 M en DMSO: etanol).

Preparación de la Membrana

Las células se comprimieron y resuspendieron en un amortiguador de lisis (Tris 50 mM, pH 7.0, EDTA 2.5 mM, con PMSF agregado justo antes de uso a un patrón 0.1 mM a 0.1M en etanol), incubado en hielo por 15 minutos y luego homogenizado con un politrón por 30 segundos. La suspensión se centrifugó a 1000 g (max) por 10 minutos a 4°C. El sobrenadante se guardó en hielo y los gránulos se resuspendieron y se centrifugaron como antes. Los sobrenadantes de los dos centrifugaciones se combinaron y centrifugaron a 46.000 g (max) por 30 minutos. Los gránulos fueron

resuspendidos en un amortiguador Tris frío (Tris 50 mM/Cl, pH 7.0) y centrifugados nuevamente. Los gránulos finales se resuspendieron en buffer de membrana (Tris 50 mM, sucrosa 0.32 M, pH 7.0). Las alícuotas (1ml) en tubos de polipropileno se congelaron en hielo seco/etanol y se almacenaron a -70°C hasta su uso. Las concentraciones de proteína se determinaron por el ensayo Lowry modificado con SDS.

Ensayos de Ligamiento

Las membranas fueron derretidas a 37°C, enfriadas con hielo y pasadas 3 veces a través de una aguja de calibre 25 y diluidas en un amortiguador de ligamiento (Tris 50mM, MgCl₂ 3mM, BSA 1mg/ml (Sigma A-7888), pH 7.4, el cual fue almacenado a 4°C después de filtración a través de un filtro de 0.22 m y al cual le ha sido agregado recientemente 5µg/ml de aprotinina, bestatina 10µM y diprotina A 10 µM, no DTT). Se agregaron alícuotas de 100 µl a tubos de polipropileno de 12x75 mm helados que contenían 100 µl del radioligando adecuado y 100 µl del compuesto de prueba en varias concentraciones. El ligamiento total (TB) y no específico (NS) se determinaron en ausencia y presencia de naloxona 10 µM, respectivamente. Los tubos fueron vorticiados e incubados a 25°C por 60-75 minutos, tiempo después del cual los contenidos son filtrados rápidamente al vacío y lavados con aproximadamente 12ml de amortiguador de lavado/ tubo helado (Tris 50mM, pH 7,3, MgCl₂ 3mM) a través de filtros GF/B (Whatman) pre-remojados por lo menos 2 horas en polietilenimina al 0.1%. La radioactividad (dpm) retenida en los filtros se volvió a medir con un contador beta después de remojar los filtros por lo menos 12 horas en miniviales que contenían 6-7 ml del fluido de escintilación. Si el ensayo se configura en placas de pozos

78
74

profundos de 96 espacios, la filtración es sobre unifiltros de 96 espacios remojados en PEI, los cuales se lavaron con amortiguador de lavado de 3 x 1ml y secados en un horno a 55°C por 2 horas. El recuento de las placas del filtro se llevo a cabo con un TopCount (Packard) después de agregar 50µl del fluido de escintilación MS-20/ pozo

Ensayos Funcionales

La actividad agonista de los compuestos es medida al determinar el grado en el cual el complejo de los receptores de los compuestos activa el enlace de GTP a las proteínas-G a las cuales se unieron los receptores. En el ensayo de enlace GTP, el GTP[γ]³⁵S es combinado con los compuestos de prueba y las membranas de las células HEK-293S que expresan receptores opioides humanos clonados o a partir de cerebros de ratón y ratas homogeneizados. Los agonistas estimulan el enlace GTP[γ]³⁵S en estas membranas. Los valores EC₅₀ y E_{max} de los compuestos son determinados a partir de curvas dosis-respuesta. Se llevaron a cabo variaciones a la derecha de la curva de dosis-respuesta por el antagonista delta naltrindol para verificar que la actividad antagonista esté mediada a través de los receptores delta.

Procedimiento para GTP del cerebro de la rata

Las membranas del cerebro de la rata se demitieron a 37°C, se pasaron 3 veces por una aguja punta roma de calibre-25 y se diluyeron en un ligante GTPγS (Hepes 50 mM, NaOH 20mM, NaCl 100 mM, EDTA 1mM, MgCl₂ 5mM, pH 7.4. Adicionar inmediatamente DTT 1mM BSA 0.1%). Se agrega

79
25

GDP final 120µM a las diluciones de las membranas. Los valores EC50 y Emax de los compuestos son evaluados a partir de las curvas dosis-respuesta de 10 puntos realizado en 300 µl con la cantidad apropiada de proteínas de membrana (20µg/pozo) y 100000-130000 dpm de GTPγ³⁵S por pozo (0.11-0.14nM). Los enlaces basales y máximos estimulados son determinados en ausencia y presencia de SNC-80 3µM.

Análisis de Datos

El enlace específico (SB) fue calculado como TB-NS y el SB en presencia de varios compuestos de prueba fue expresado como porcentaje de control SB. Los valores de IC₅₀ para ligandos en desplazamiento de radioligando específicamente enlazado fueron calculados a partir de gráficos logit ó de programas de ajuste de curvas, como el Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot ó ReceptorFit. Los valores de K_i fueron calculados a partir de la ecuación Cheng-Prussoff. Los valores promedio ± S.E.M de IC₅₀, K_i y n_H fueron reportados para los ligandos evaluados en por lo menos tres curvas de desplazamiento. La actividad biológica de los compuestos de la presente invención se indica en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos Biológicos

Ej. #	HDELTA (nM)			CEREBRO DE RATA (nM)		CEREBRO DE RATÓN (nM)	
	IC ₅₀	EC ₅₀	%EMax	EC ₅₀	%EMax	EC ₅₀	%EMax
1-8	0.22-2.18	0.55-13.4	93-106	5.57-108	67-155	9.08-207.5	73-144

Experimentos de Saturación del Receptor

Los valores K_d del radioligando fueron determinados al realizar los ensayos de enlace en las membranas de las células con los radioligandos adecuados

en concentraciones que están en un rango entre 0.2 a 5 veces del K_d estimado (hasta 10 veces si las cantidades del radioligando requeridas sean factibles). El enlazamiento específico del radioligando fue expresado como pmol/mg de proteína de membrana. Los valores de K_d y B_{max} de experimentos individuales se obtuvieron de ajustes no lineales de radioligandos específicamente enlazados (B) vs radioligando libre nM (F) de sujetos conforme a un modelo de un sitio.

Determinación de Mecano-Alodinia usando la Prueba Von Frey

La evaluación se llevo a cabo entre las 08.00 y 16:00 horas usando el método descrito por *Chaplan et al* (1994). Las ratas fueron colocadas en jaulas Plexiglas en la parte superior del fondo de una malla de alambre, la cual permitió tener acceso a la pata y fueron dejadas allí para habituarlas por 10-15 minutos. El área evaluada fue la pata posterior izquierda plantar-media evitando las almohadillas menos sensibles de las patas. La garra fue tocada con una serie de 8 cabellos Von Frey con una dureza logarítmicamente incrementada (0.41, 0.69, 1.20, 2.04, 3.63, 5.50, 8.51 y 15.14 gramos; Stoelting III. USA). El cabello von Frey se aplicó desde debajo del piso de la malla perpendicular a la superficie de la planta con suficiente fuerza para causar un ligero doblez contra la garra y se dejó por aproximadamente 6-8 segundos. Se observó una respuesta positiva si la garra era retirada bruscamente. Se consideró como una respuesta positiva el estremecimiento inmediatamente después de retirar el cabello. Se consideró como una respuesta ambigua una ambulación y en dichos casos se repitió el estímulo.

Protocolo de Ensayo

Los animales fueron analizados el día 1 postoperatorio para el grupo tratado FCA. El 50% del umbral de retiro se determinó usando el método abajo - arriba de Dixon (1980). El análisis se inició con el cabello 2.04 g, en la mitad de la serie. Los estímulos siempre estuvieron presentes de una manera consecutiva, bien sea ascendente o descendente. En ausencia de una respuesta por el retiro de la garra al cabello seleccionado inicialmente, se presentó un estímulo más fuerte; en el evento del retiro de la garra, se seleccionó el estímulo siguiente más débil. El cálculo de un umbral óptimo por este método requiere 6 respuestas en la vecindad inmediata del 50% del umbral y un recuento de estas 6 respuestas que comenzaron cuando se presentó el primer cambio en la respuesta, p Ej., cuando el umbral fue cruzado por primera vez. En casos donde los umbrales cayeron por fuera del rango de los estímulos, los valores de 15.14 (sensibilidad normal) ó 0.41 (alodinico máximo) fueron respectivamente asignados. El patrón resultante de respuestas positivas y negativas fue tabulado usando la convención, X =no retiro; O= retiro y el umbral de retiro del 50% fue interpolado usando la formula:

$$50\% \text{ g umbral} = 10^{(X_f + K\delta)} / 10.000$$

donde X_f = valor del último cabello von Frey usado (unidades log); K = valor tabular (de *Chaplan et al* (1994)) para del modelo de respuestas positiva/negativa; y δ = diferencia promedio entre el estímulo (unidades log).

Aquí $\delta = 0.224$

Los umbrales Von Frey se convirtieron en un porcentaje del efecto máximo posible (% MPE), conforme a *Chaplan et al* 1994. La siguiente ecuación se usó para computar % MPE:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{Umbral del fármaco tratado (g)} - \text{umbral de alodinia (g)}}{\text{Umbral de control (g)} - \text{umbral de alodinia (g)}} \times 100$$

Administración de la Sustancia de la Prueba

Las ratas fueron inyectadas (subcutánea, intraperitoneal, intravenosa u oralmente) con una sustancia de prueba antes de la prueba von Frey, el tiempo entre la administración del compuesto de la prueba y la prueba von Frey varió dependiendo de la naturaleza del compuesto de prueba.

Prueba de Writhing

El ácido acético producirá contracciones abdominales cuando es administrado intraperitonealmente en ratones. Estas se extenderán luego a su cuerpo en un patrón típico. Cuando se administran fármacos analgésicos, se observa menos este movimiento descrito e igualmente se observa que el fármaco seleccionado es un buen candidato potencial.

Sólo se considera un reflejo de Writhing completo y típico únicamente cuando están presentes los siguientes elementos: El animal no está en movimiento; la espalda baja está ligeramente oprimida; se puede observar el aspecto plantar de las dos garras. En este ensayo, los compuestos de la presente invención demuestran una inhibición significativa de las respuestas de Writhing después de una dosificación oral de 1-100µmol/kg.

(I) Preparación de Soluciones

Ácido Acético (AcOH): Se agrega 120 μ l de Ácido Acético a 19.88 ml de agua destilada con el fin de obtener un volumen final de 20 ml con una concentración final de AcOH al 0.6%. Luego la solución se mezcla (vórtice) y queda lista para inyección.

Compuesto (fármaco): Cada compuesto se prepara y disuelve en el vehículo más adecuado conforme a los procedimientos estándares.

(II) Administración de Soluciones

El compuesto (fármaco) se administra oral, intraperitoneal (i.p), subcutánea (s.c) ó intravenosamente (i.v) a 10ml/kg (considerando el peso promedio de los ratones) 20, 30, 40 minutos (conforme al tipo de compuesto y sus características) antes de la prueba. Cuando el compuesto se libera centralmente: Intraventricular (i.c.v) ó intratecalmente (i.t) se administra un volumen de 5 μ l.

El AcOH es administrado intraperitonealmente (i.p) en dos lugares a 10ml/kg (considerando el peso promedio corporal de los ratones) inmediatamente antes de la prueba.

(III) Prueba

El animal (ratón) es observado por un periodo de 20 minutos, así como el número de ocasiones (Reflejo de Writhing) observadas y compiladas al final del experimento. Los ratones se mantuvieron en jaulas Individuales "caja de

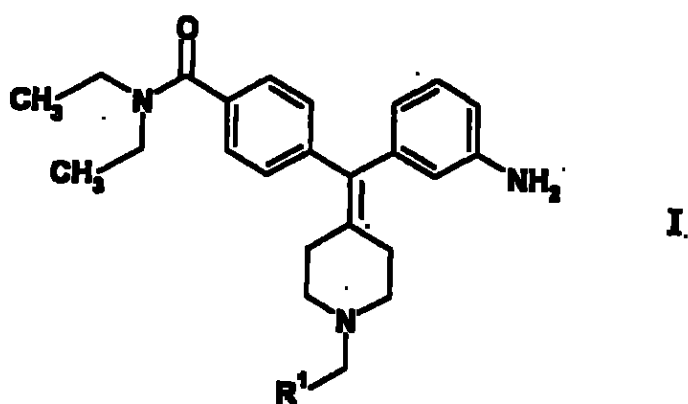
zapato" con lecho de contacto. Usualmente son observados un total de 4 ratones al mismo tiempo: Uno de control y tres de dosis del fármaco.

Para indicaciones de ansiedad e indicaciones de tipo ansiedad, se estableció en las ratas la eficacia en el análisis de conflicto *geller-seifter*.

Para una indicación de desórdenes gastrointestinales funcionales en la rata, la eficacia puede establecerse en la evaluación descrita por *Coutinho CV et al* en el *American Journal of Physiology- Gastrointestinal & Liver Physiology* ; 282 (2): G307-16, 2002 Feb.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la formula I



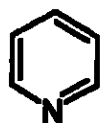
en donde

R¹ se selecciona de cualquiera de

- (i) fenilo

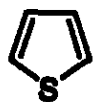


- (ii) piridinilo



8/6
22

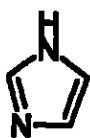
(iii) tienilo



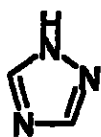
(iv) furanilo



(v) imidazolilo



(vi) triazolilo

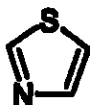


(vii) pirrolilo

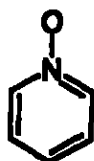


87
3
8

(viii) tiazolilo



(ix) piridil-N-óxido



en donde cada anillo fenilo R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 pueden ser independientemente además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 lineal y ramificado, NO_2 , CF_3 , alcoxi C_1-C_6 , cloro, flúor, bromo y yodo, así como las sales de los mismos.

2. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, en donde cada anillo fenilo R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 pueden ser independientemente además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, CF_3 , cloro, flúor, bromo y yodo.

3. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, en donde cada anillo fenilo R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 pueden ser independientemente además sustituidos por un grupo metilo.

4. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo, pirrolilo, piridinilo, tienilo ó furanilo.

5. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, seleccionado de cualquiera de:

4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-bencil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-dietil-benzamida;

4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-dietil- benzamida;

4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-dietil- benzamida;

4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-furano-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-dietil- benzamida;

4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-furano-3-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-dietil- benzamida;

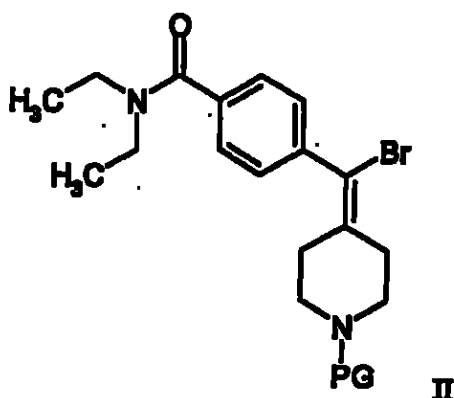
4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-tiofen-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-dietil- benzamida;

4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-pirrol-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-dietil- benzamida; y

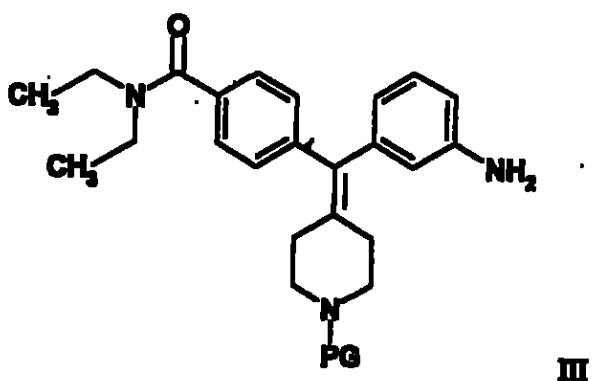
4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-tiofen-3-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-dietil- benzamida;

6. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en forma de sus sales clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, tartrato, ditrifluoracetato ó citrato.

7. Un proceso para la preparación de un compuesto de la formula I, que comprende la reacción de un compuesto de la formula general II,



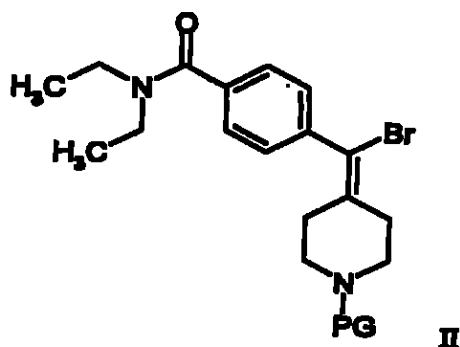
en donde PG es un grupo protector de uretano, tales como Boc o CBZ ó un bencilo ó grupo protector bencilo sustituido, tal como 2,4-dimetoxibencilo, con ácido 3-aminofenil borónico, usando un catalizador de paladio, p.Ej. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en presencia de una base, p. Ej. Na_2CO_3 para producir los compuestos de la formula general III,



los cuales son desprotegidos posteriormente bajo condiciones estándares y alquilados bajo condiciones reductoras con un compuesto de la formula general $\text{R}^1\text{-CHO}$ para producir compuestos de la formula general I.

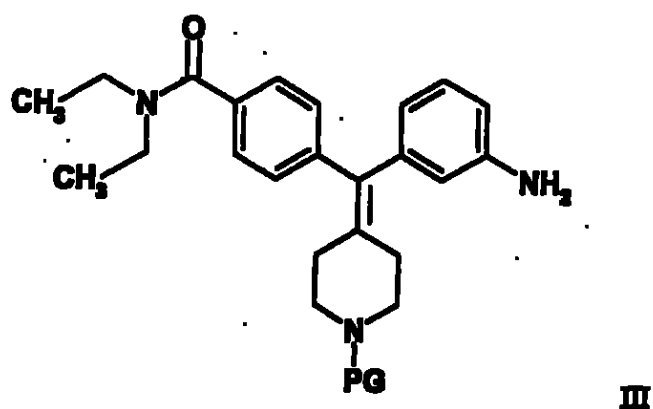
8. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en terapia.

9. Un compuesto conforme a la formula I de la reivindicación 1 útil para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor, ansiedad y desórdenes gastrointestinales funcionales.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la formula I, conforme a la reivindicación 1 como un ingrediente activo, junto con un portador aceptable farmacéuticamente.
11. Un compuesto de la formula I, conforme a la reivindicación 1 útil para la manufactura de un medicamento para el tratamiento del dolor.
12. Un compuesto de la formula I, conforme a la reivindicación 1, útil para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de desórdenes gastrointestinales funcionales.
13. Un compuesto de la formula I, conforme a la reivindicación 1, útil para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la ansiedad.
14. Un compuesto de la formula general II.



en donde PG es un grupo protector de uretano tales como Boc o CBZ
ó un bencilo ó un grupo protector bencilo sustituido, tal como 2,4-
dimetoxibencilo

15. Un compuesto de la formula general III.



en donde PG es un grupo protector de uretano tales como Boc ó CBZ
ó un bencilo ó un grupo protector bencilo sustituido, tal como 2,4-
dimetoxibencilo.

DECLARACION BAJO LA REGLA 4.17 PCT**(Que acredita el traspaso del inventor al solicitante)****SOLICITUD DEL PCT****100367-1****WO****Original (para PRESENTACION) – impreso el 15.05.2002 10:58:51 AM**

V-5	Declaración de Designación Preventiva Además de las designaciones hechas de conformidad con los ítems V-1, V-2 y V-3, el solicitante también hace de conformidad con la Regla 4.9(b) todas las designaciones que se permiten de conformidad con el PCT excepto cualquier designación(es) del Estado(s) indicada de conformidad con el ítem V-6 que aparece a continuación. El solicitante declara que aquellas designaciones adicionales están sujetas a confirmación y que una designación que no esté confirmada antes de la expiración de los 15 meses desde la fecha de prioridad debe considerarse que el solicitante la retiró a la expiración de ese límite de tiempo.		
V-6	Exclusión(es) de designaciones preventivas	NINGUNA	
VI-1	Reivindicación de prioridad de una solicitud nacional anterior		
VI-1-1	Fecha de registro	18 de mayo de 2001	
VI-1-2	Número	(18.05.2001)	
VI-1-3	País	0101765-6 SE	
VII-2	Autoridad de Búsqueda Internacional Escogida	Oficina de Patentes Sueca (ISA/SE)	
VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración en cuanto a la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaraciones en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro internacional, para solicitar y que se otorgue una patente	1	
VIII-3	Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro internacional, para reivindicar la prioridad de una solicitud anterior	-	
VIII-4	Declaración de inventoría (únicamente para el propósito de designación de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración en cuanto a las revelaciones no prejudiciales o excepciones de falta de novedad	-	

**SOLICITUD DEL PCT
WO**

100367-1

Original (para PRESENTACION) – impreso el 15.05.2002 10:58:51 AM

VIII-2-1	Declaración: Derecho de solicitar y que se otorgue una patente Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro internacional, para solicitar y que se otorgue una patente (Reglas 4.17(ii) y 5.1bis.1(a)(ii)), en un caso en que la declaración no sea apropiada de conformidad con la Regla 4.17(iv): Nombre	en relación con esta solicitud internacional ASTRAZENECA AB tiene derecho a solicitar y a que se le otorgue una patente en virtud de los siguientes:
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de BROWN, William a ASTRAZENECA AB, fechada el 01 de Juni de 2001 (01.06.2001)
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de WALPOLE, Christopher a ASTRAZENECA AB, fechada el 01 de Junio de 2001 (01.06.2001)
VIII-2-1 (ix)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

Asiaca
 PMS: 100367

3/5

PCT REQUEST

100367-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.05.2002 10:58:51 AM

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-8 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-8	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	18 May 2001 (18.05.2001)	
VI-1-2	Number	0101765-6	
VI-1-3	Country	SE	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(I) and 51bis.1(a)(II)). In a case where the declaration under Rule 4.17(IV) is not appropriate: Name:	in relation to this international application ASTRAZENECA AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (iv)		an assignment from BROWN, William to ASTRAZENECA AB, dated 01 June 2001 (01.06.2001)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from WALPOLE, Christopher to ASTRAZENECA AB, dated 01 June 2001 (01.06.2001)
VIII-2-1 (ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

86
a2


Radicación : 03100156 00000000
Fecha (AND): 2003-11-12 16:47:40
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FAGE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 95

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 52
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2
- ♦

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

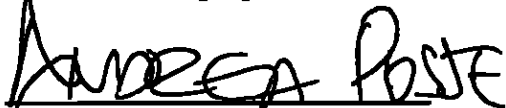
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []



Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Folios 97 y 98
Exento publicación



2020
Bogotá, D.C.,

81
C13


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Doctor:
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N°
00499

ASUNTO:

Radicación N°	03 - 100156
Solicitud Internacional	PCT/SE02/00953
Fecha inicio fase nacional	18/12/2003
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

□ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

DORIS ELENA POLO
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha. 13 de Enero de 2020

202059