



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

03-100154

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 211/70

A61K31/445

71. SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL

JOSE ANTONIO LLOREDA

I.P. 10.784

Código 231

22. BOGOTÁ, D.C.

12 NOV 2003

207049

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
03 100159 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 03100159 00000000 Folios: 102
Fecha (MD): 2003-11-12 16:40:28
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 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: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.881 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.

Nacionalidad o Domicilio: Canada.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/SE02/00954Fecha: 16/05/02Publicación Internacional No. WO 02/094786 A1Fecha: 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 DESORDENES GASTROINTESTINALES"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 211/70A61K31/445

⑧

PrioridadSI ☒NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

18/05/01

(31) Número de Solicitud

0101766-4

⑨

Comprobante de Pago No. 03-79,976**Fecha:** Noviembre 4 de 2003

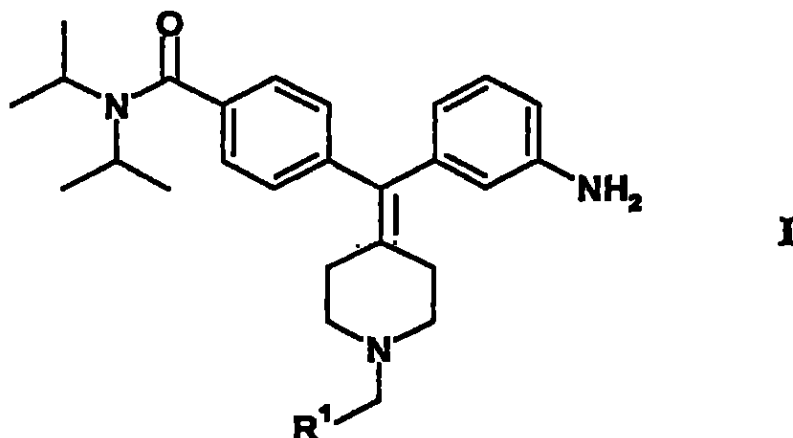
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita 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 acredita el traspaso 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 con su traducción y Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLORERA

FIRMA:

C.C. 17.150.681 Bta. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03100159 00000000 Folios: 102
Fecha (RSD): 2003-11-12 16:48:30
Tramite : 011 PCT-PATENT 279 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 79,976
FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2003

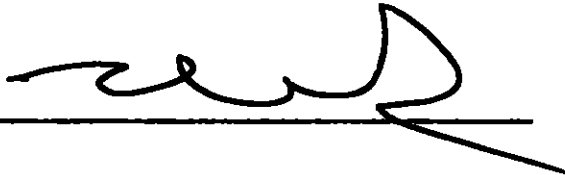
***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13591433	04/11/2003	5,304,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

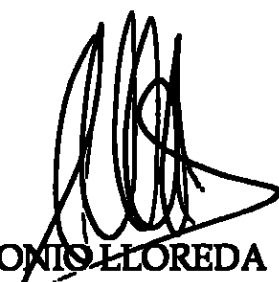
SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

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 INGLES Y ESPAÑOL. PODER OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO por AstraZeneca Aktiebolag.

Firmado: Sonya Celebioglu
Coordinador de Trámites

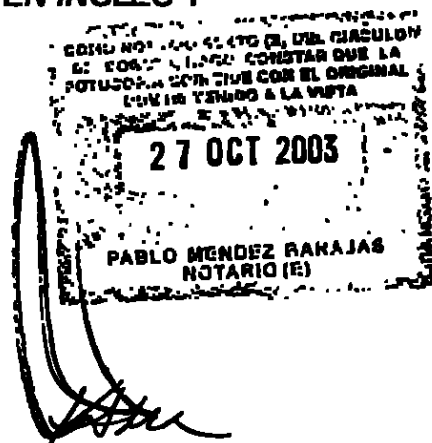
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLES Y ESPAÑOL.

Firmado: (Anne-Marie Bonde)
Notario Público

Fecha: Agosto 30, 2000

Sello: Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo



ASIA SALVADOREÑA S.A. SUECIA
TRADUCCION OFICIAL
RES. 21/2000/14 1998

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 de 2000**.

Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.

NO SE LANCE
EXPOSICION DEL TEXTO

27 26 A 14 32

RECEIVED
27 OCT 2003

COMO NOTAR: DENTRO DE DEL CIRCULO
DE BOCAL, HAYO CONTAR QUE LA
FOTOCOPIA COMIENZA CON EL ORIGINAL
QUE SE TIENE A LA VISTA
27 OCT 2003
PABLO

RECEIVED
27 OCT 2003

538668

RECEIVED
27 OCT 2003

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 Bogota, 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. 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.

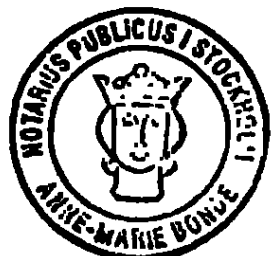
We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property,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

Given and signed this

AstraZeneca AB

Sonya Celebioglu
Sonya Celebioglu, Formalities Coordinator

NOTA RY 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 DE RUSSIA, HAY CONSTAR QUE LA
Condado de: STOCKHOLM, MUNICIPIO A LA VISTA

Hoy 30 de Ago. de 2000, compareció
SONYA CELEBIOGLU / OCT 2005, a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento, 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 de Suecia,
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad
de Estocolmo, Suecia, Condado de
Estado de 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 pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella y
que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
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, 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 SÖDERTÄLJE,
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 na 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 _____, Estado de
_____, Estados Unidos de América.

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

RECIBO DEL CIRCULO
DE VOTANTES
COPIA QUE LA
FUNDE
CON EL ORIGINAL
CUMPLIENDO A LA VISTA
27 OCT 2003
PABLO E.
RUIZ

CONSUL DE COLOMBIA

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

Anna-Marie Bouge, Notario Publico
Estocolmo, Suecia

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

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



EL CONSUL DE COLOMBIA

En Estocolmo, Suecia

CERTIFICA:

Que el señor Sonyr Celebioglu

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

de la Sociedad Astra Zeneca AB

que existe de conformidad con las leyes de Suecia

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

Fecha.....2000-09-01.....

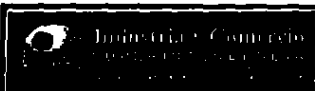
M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares
23 OCT 2000

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



JEFE DE LEGALACIONES
SANTIAO DE BARRIO
15-09-01 14:51
RESPONSABLE DEL AREA
NO SE ASUME

LA FIRMADA EN EL
DOCUMENTO DESEMPAÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS
3-9-01
EXTERIOR
SECRETARIA DE RELACIONES



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Ingeniería, Tecnología e Integración

Expediente No		No de Folia
63103159.		8
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

sobre vacio.

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 100368-1 WO	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 02/00954	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 et al		

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 Casilla I).

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

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

DERIVADOS DE 4-(FENIL-PIPERIDIN-4-ILIDEN-METIL)-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 Regla 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.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud internacional No.
PCT/SE 02/0095414
10**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Ítem 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 adicional.

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 Nos.:
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 Ítem 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.

Las reivindicaciones 11-13 se relacionan con los métodos de tratamiento del cuerpo humano y animal por cirugía o terapia/métodos de diagnóstico practicados sobre el cuerpo humano o animal Regla 39.1.(iv). Sin embargo, se ha llevado a cabo una búsqueda para estas reivindicaciones. La búsqueda se basa en los supuestos efectos de los compuestos/composiciones.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/00954

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

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

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7: C07B, 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	WO 9828275 A1 (ASTRA PHARMA INC. Y COL), 2 de Julio de 1998 (02.07.98) — —	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

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

17 de Septiembre de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

18-09-2002

Nombre y dirección de correo de la ISA/
Swedish Patent Office
Box 5033, S-102 42 STOCKHOLM

Fax No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

Solveig Gustavsson/MP
Teléfono No. +46 8 782 23 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

02/09/02

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 02/00954

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
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

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 100368-1 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 02/00954	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/SE02/00954

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 extra 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.

Interns

PCT/5202/00954

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International

PCT/SE 02/00954

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 211/70, C07D 401/06, C07D 405/06, C07D 409/06, 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: C07B, 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. ET AL), 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
- "E" 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
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 Sept. 2002	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/MP Telephone No. +46 8 782 25 00

22
19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

02/09/02

International

PCT/SE 02/00954

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
NO	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

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

28 de Noviembre de 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/094786 A1

(31) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 211/70, 401/06, 405/06, 409/06, A61K 31/445, 31/4523, A61P 25/04, 25/22

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE02/ 00954 ✓

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

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0101766-4 Mayo 18 de 2001 (18.05.2001) SE ✓

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): 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). WEI, Zhongyong ✓ [CA/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 (nacional): 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 (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (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 según 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 Eurasiática (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 solamente

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, véase 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 DESORDENES GASTROINTESTINALES

(57) Resumen: En la presente solicitud se revelan y reivindican los compuestos de la fórmula general I: R¹ es seleccionado de fenilo, piridinilo, pirrolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o piridina N-óxido; donde cada anillo de fenilo R¹ y cada anillo heteroaromático R¹ puede opcional e independientemente ser sustituido adicionalmente por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de C₁-C₆ alquilo, NO₂, CF₃, C₁-C₆ alcoxi, cloro, fluoro, bromo y yodo. Las sustituciones en el anillo fenilo y en el anillo heteroaromático pueden tener lugar en cualquier posición en dichos sistemas de anillos, así como las sales y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos novedosos y su uso en terapia, en particular en el manejo del dolor, ansiedad y desordenes gastrointestinales funcionales.

24
19

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094786 A1

(51) International Patent Classification²: C07D 211/70,
401/06, 405/06, 409/06, A61K 31/445, 31/4523, A61P
25/04, 25/22

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/SE02/00934

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0101766-4 18 May 2001 (18.05.2001) SE

Declarations under Rule 4.17:

— 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, SL, 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, LU,
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

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, William
[CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-
Banting, St. Laurent, Montreal, Quebec H4S 1Z9 (CA).
WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R & D
Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal,
Quebec H4S 1Z9 (CA). WEI, Zhaoguang [CA/CA]; As-
traZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St.
Laurent, Montreal, Quebec H4S 1Z9 (CA).

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

Published:

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

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

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 02/094786 A1

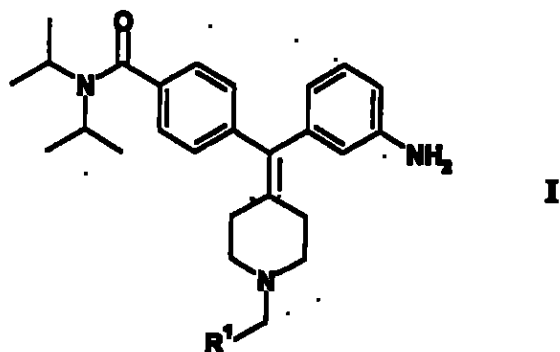
(54) Title: 4-(PHENYL-PIPERIDIN-4-YLIDENE-METHYL)-BENZAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR THE
TREATMENT OF PAIN ANXIETY OR GASTROINTESTINAL DISORDERS

(57) Abstract: Compounds of general formula I: R¹ is selected from: any one of phenyl, pyridinyl, pyrrolyl, thienyl, furanyl, imida-
zoly, triazolyl, thiazolyl and pyridine N-oxide; where each R¹ phenyl ring and R¹ heteroaromatic ring may optionally and indepen-
dently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from straight and branched C₁-C₇ 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 com-
prising 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**

26
22**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de la formula I



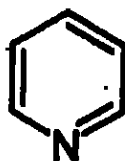
en donde

R¹ se selecciona de cualquiera de

- (i) fenilo



- (ii) piridinilo



2A
23

(iii) tienilo



(iv) furanilo

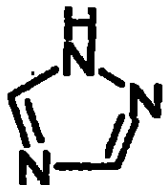


(v) imidazolilo



28
24

(vi) triazolillo



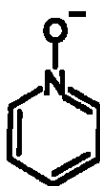
(vii) pirrolilo



(viii) tiazolillo



(ix) piridil-N-oxido



en donde cada anillo fenilo R¹ y cada anillo heteroaromático R¹ pueden ser independientemente además sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado, NO₂, CF₃, alcoxi C₁-C₈, cloro, flúor, bromo y yodo, así como las sales de los mismos.

79
b)

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 o furanilo.

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

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

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

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

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

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

30
26

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

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

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

4-{1-(3-Aminofenil)-1-[1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-iliden]-metil}-N,N-diisopropil- benzamida;

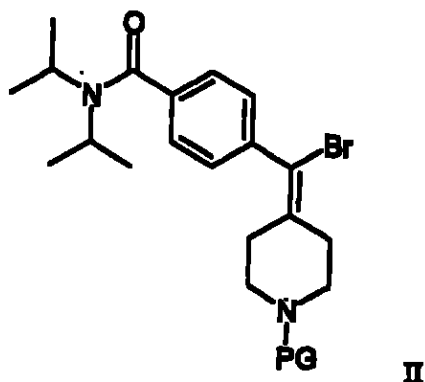
4-{1-(3-Aminofenil)-1-[1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-iliden]-metil}-N,N-diisopropil- benzamida;

4-{1-(3-Aminofenil)-1-[1(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-iliden]-metil}-N,N-diisopropil- benzamida;

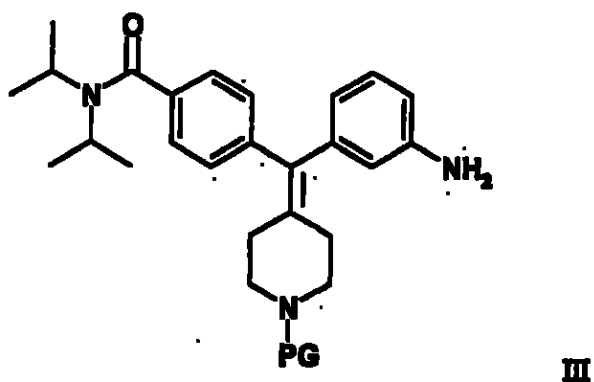
4-{1-(3-Aminofenil)-1-[1-(4-bromo-bencil)-piperidin-4-iliden]-metil}-N,N-diisopropil- benzamida; y

4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-pirrol-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diisopropil- benzamida.

6. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en forma de sus sales clorhidrato, di-clorhidrato, 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 ó CBZ o un bencilo ó un 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,



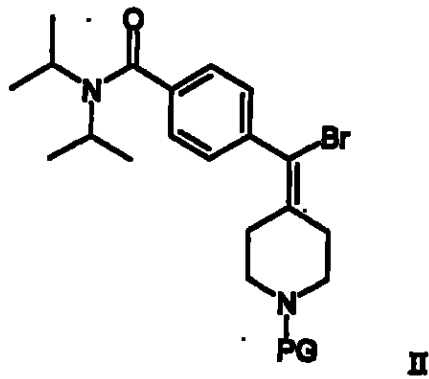
el cual es desprotegido posteriormente bajo condiciones estándares y alquilados bajo condiciones reductoras con un compuesto de la formula general $\text{R}^1\text{-CHO}$ para producir compuestos de la formula general I.

32
2b

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.

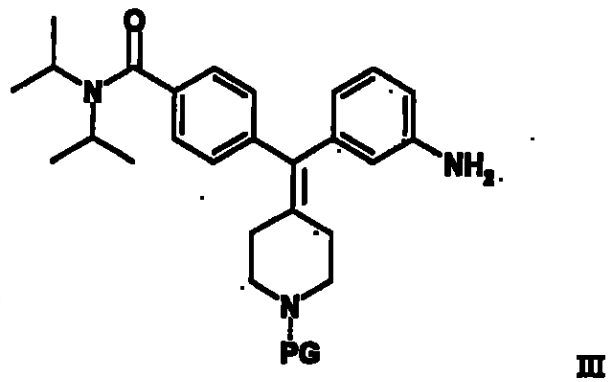
38
29

en donde PG es un grupo protector de uretano tales como Boc ó CBZ o



un bencilo ó grupo protector bencilo sustituido, tal como 2,4-dimetoxibencilo.

15. Un compuesto de la formula general III



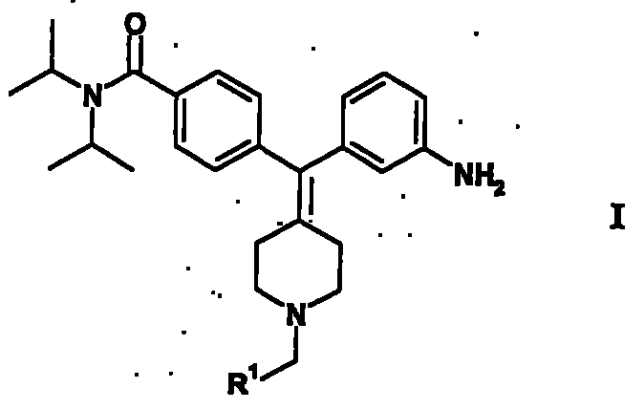
34
30
3

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.

35
31

CLAIMS

1. A compound of the formula I



wherein

R¹ is selected from any one of

(i) phenyl;



(ii) pyridinyl



(iii) thienyl

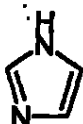


36
32

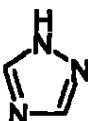
(iv) furanyl



5 (v) imidazolyl



(vi) triazolyl



10

(vii) pyrrolyl

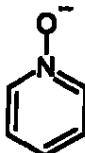


(viii) thiazolyl



15

(ix) pyridyl-N-oxide



20 where each R^1 phenyl ring and R^1 heteroaromatic ring may independently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents 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.

2. A compound according to claim 1, wherein each R¹ phenyl ring and R¹ heteroaromatic ring may independently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from methyl, CF₃, 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-diisopropyl-benzamide,
- 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-pyridin-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,
- 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-pyridin-4-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,
- 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-furan-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,
- 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-furan-3-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,
- 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-thiophen-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,
- 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-thiophen-3-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,
- 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-thiazol-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,
- 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-[1-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-piperidin-4-ylidene]-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,

4-{1-(3-Amino-phenyl)-1-[1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-piperidin-4-ylidene]-methyl}-N,N-diisopropyl-benzamide,

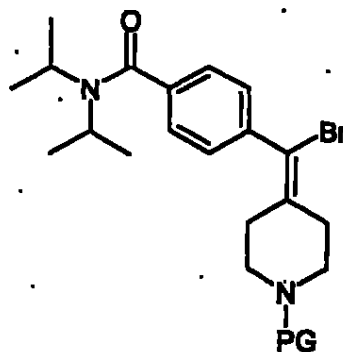
4-{1-(3-Amino-phenyl)-1-[1-(4-methoxy-benzyl)-piperidin-4-ylidene]-methyl}-N,N-diisopropyl-benzamide,

3 4-{1-(3-Amino-phenyl)-1-[1-(4-bromo-benzyl)-piperidin-4-ylidene]-methyl}-N,N-diisopropyl-benzamide, and

4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-pyrrol-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide.

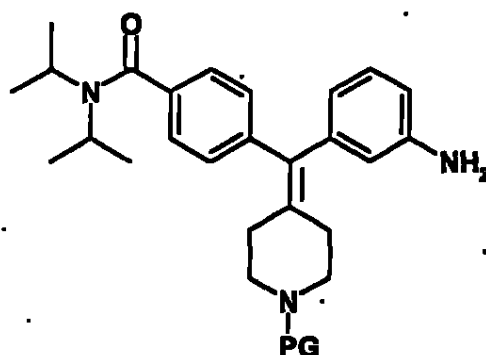
10 6. A compound according to any of the preceding claims, in form of its hydrochloride, dihydrochloride, sulfate, tartrate, ditrifluoroacetate or citrate salts.

7. A process for preparing a compound of formula I, comprising the reacting a compound of the general formula II



II

15 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,

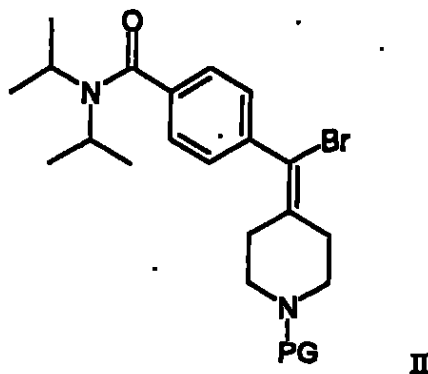


III

which is thereafter deprotected, under standard conditions and alkylated under reductive conditions with a compound of the general formula $R^1\text{-CHO}$ to give compounds of the general formula I.

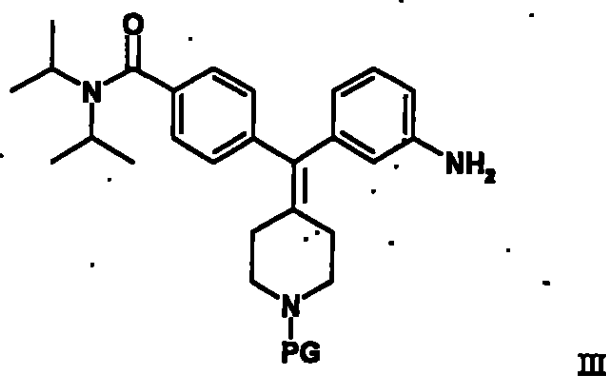
8. A compound according to claim 1 for use in therapy.
9. Use of a compound according to formula I of claim 1 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of pain, anxiety, and functional gastrointestinal disorders.
10. A pharmaceutical composition comprising a compound of the formula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



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.

44
37

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100368-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/SE02/00954	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 et al		
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 la 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	

42
32

I. Bases del reporte

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 reporte 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 reporte como "presentadas originalmente" y se anexan a este reporte 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.

43
39

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 67.1. (iv) del PCT.: Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por 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.

44
29

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/SE02/00954

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones 1-10, 14-15	SI
	Reivindicaciones	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 presentes reivindicaciones se adjuntan en la fórmula general de las reivindicaciones 1-2 en el documento D1.

Los presentes compuestos difieren de los compuestos ejemplificados de D1 en que son sustituidos en el grupo fenilo (sustituyente B en la fórmula (I)) con un grupo amina (ver compuesto 37) o en los casos en que el grupo amina está presente R1 es H en lugar de arilo- o heteroarilmetilo (ver compuesto 68).

Por lo tanto, los compuestos así como las composiciones farmacéuticas según la reivindicación 1-6 y 8-10 se consideran novedosas.

Las reivindicaciones 1-6 y 8-10 se relacionan con una selección de compuestos según la fórmula general en D1. Dicha selección puede únicamente considerarse patentable si los compuestos novedosos en la presente solicitud de patente presentan un efecto inesperado comparado con los compuestos conocidos en los documentos citados anteriormente.

No se ha mostrado dicho efecto inesperado.

El proceso de preparación según la reivindicación 7 es conocido de D1 (ver página 55, última línea de los compuestos 52 a 54) excepto 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, se considera que a la reivindicación 7 le falta nivel inventivo.

.../...

45
41

Casilla Suplementaria

(A ser usada cuando el espacio en cualquiera de las casillas precedentes no es suficiente)

Continuación de: Casilla V

Los intermediarios de las reivindicaciones 14 y 15 difieren de los compuestos de D1 únicamente en que ellos se sustituyen en la amida con un isopropil en lugar de un etilo, ver página 55, compuestos 52 y 53, así como la página 58 (compuesto 52) para el compuesto según la reivindicación 14 y la página 69 ejemplo 41 (en la cual el compuesto 68 fue preparado de la misma forma que el compuesto 54 en el ejemplo 27 según el esquema de la página 55) para el compuesto según la reivindicación 15.
Por consiguiente, se considera que las reivindicaciones 14 y 15 son novedosas pero les falta nivel inventivo.

PATENT COOPERATION TREATY

46
DSH 42

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: Global Intellectual Property AstraZeneca AB 151 85 Södertälje	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th>CODE</th> <th>DATE</th> <th>NTD</th> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>	CODE	DATE	NTD				<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"> NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(PCT Rule 71.1)</td> </tr> </table>	NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT		(PCT Rule 71.1)	
CODE	DATE	NTD										
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT												
(PCT Rule 71.1)												
		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> ANKOM 02 SEP 2003 GFS </td> <td style="width: 50%; text-align: right;"> 01-09-2003 </td> </tr> </table>	ANKOM 02 SEP 2003 GFS	01-09-2003								
ANKOM 02 SEP 2003 GFS	01-09-2003											
Applicant's or agent's file reference 100368-1 WO		IMPORTANT NOTIFICATION										
International application No. PCT/SE02/00954	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 I, of the PCT Applicant's Guide.

REC'D SEP 05 2003 G:RUS
DATA ENTERED FINAL CHECK

Name and mailing address of the IPEA/ Patent- och registreringsverket Box 6055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-687 72 88	Telex 17878 PATOREG-S	Authorized officer Monica Norlin Telephone No. 08-782 25 00
---	---	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100368-1 WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/SE02/00954	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		
FINAL CHECK		

Date of submission of the demand 04.12.2002	Date of completion of this report 27.08.2003
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 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/SE02/00954

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 I and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/00954

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/SE02/00954

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, 14-15</u>	YES
	Claims		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/SE02/00954

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.

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.

5/3
A

**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

En la presente solicitud se revelan y reivindican los compuestos de la formula general I: R¹ es seleccionado de fenilo, piridinilo, pirrolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o piridina N-óxido; donde cada anillo de fenilo R¹ y cada anillo heteroaromático R¹ puede opcional e independientemente ser sustituido adicionalmente por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de C₁-C₆ alquilo, NO₂, CF₃, C₁-C₆ alcoxi, cloro, fluoro, bromo y yodo. Las sustituciones en el anillo fenilo y en el anillo heteroaromático pueden tener lugar en cualquier posición en dichos sistemas de anillos, así como las sales y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos novedosos y su uso en terapia, en particular en el manejo del dolor, ansiedad y desordenes gastrointestinales funcionales.

5.4
9

**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 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 la del hombre. Cuando se activaron uno ó más de estos receptores se observó analgesia en muchos modelos de animales.

55
51

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.

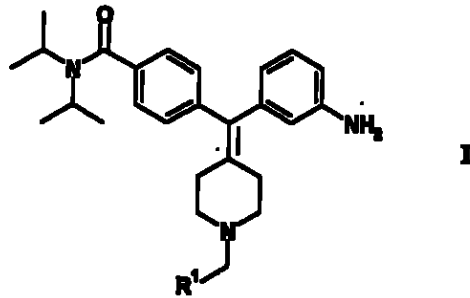
De este modo, el problema subyacente en la presente invención no sólo era encontrar algunos analgésicos que tuvieran efectos analgésicos mejorados, sino también con un perfil de efectos colaterales mejorados sobre los agonistas μ actuales, así como también que tuvieran una eficacia sistémica mejorada.

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 es administrado sistémicamente.

Ahora hemos encontrado ciertos compuestos que muestran sorprendentemente propiedades mejoradas *i.e.* potencia agonista δ mejorada, potencia *in vivo*, farmacocinética, biodisponibilidad, estabilidad *in vitro* y/o toxicidad más baja.

56
62**Esquema de 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



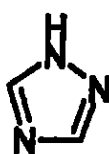
(iv) furanilo



(v) imidazolilo



(vi) triazolilo



(vii) pirrolilo

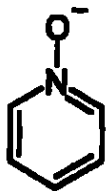


(viii) tiazolilo



SB
42

(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 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 fenil 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 ó furanilo opcionalmente con 1 ó 2 de los sustituyentes preferidos sobre el anillo fenilo R^1 ó el anillo heteroaromático R^1 .

Una realización adicional de la presente invención es un compuesto conforme a la figura 1, en donde R^1 es fenilo, pirrolilo ó piridinilo, opcionalmente con 1 ó 2

SA
55

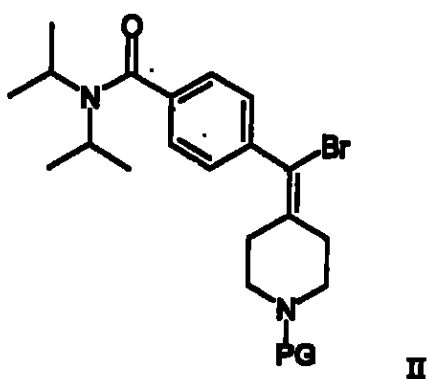
de los sustituyentes preferidos sobre el anillo fenilo R¹ o sobre el anillo heteroaromático R¹.

Una realización adicional 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.

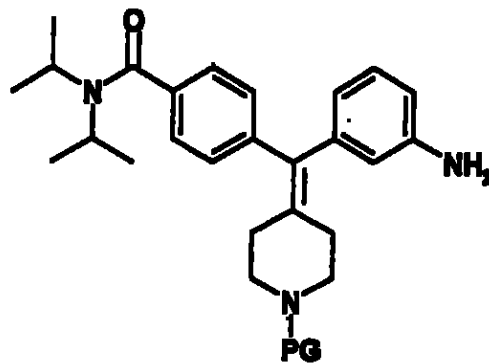
Dentro del alcance de la invención también están las sales y los enantiómeros de los compuestos de la formula I, incluyendo sales de enantiómeros.

Cuando el anillo fenilo R¹ y el (los) anillo(s) heteroaromático(s) R¹ es (son) sustituido(s), los sustituyentes preferidos se seleccionan 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 ó un grupo protector de uretano, tales como Boc ó CBZ ó 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 compuestos de la formula general III,



III

los cuales son desprotegidos posteriormente, bajo condiciones estándares y alquilados bajo condiciones reductoras con un compuesto de la formula general R¹-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 cancerígeno, 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

61
57

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 ó disfunción de receptores opioides está presente ó implícita 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 desórdenes 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.

62
58

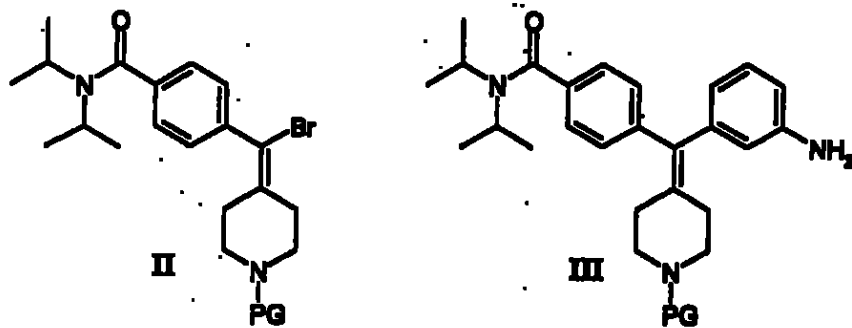
Los compuestos de la invención son útiles como un agente analgésico para uso durante la anestesia general y cuidado de anestesia monitoreada. Con frecuencia son usadas combinaciones de agentes con diferentes propiedades para lograr un balance de los efectos necesarios para mantener el estado anestésico (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.

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

63
49



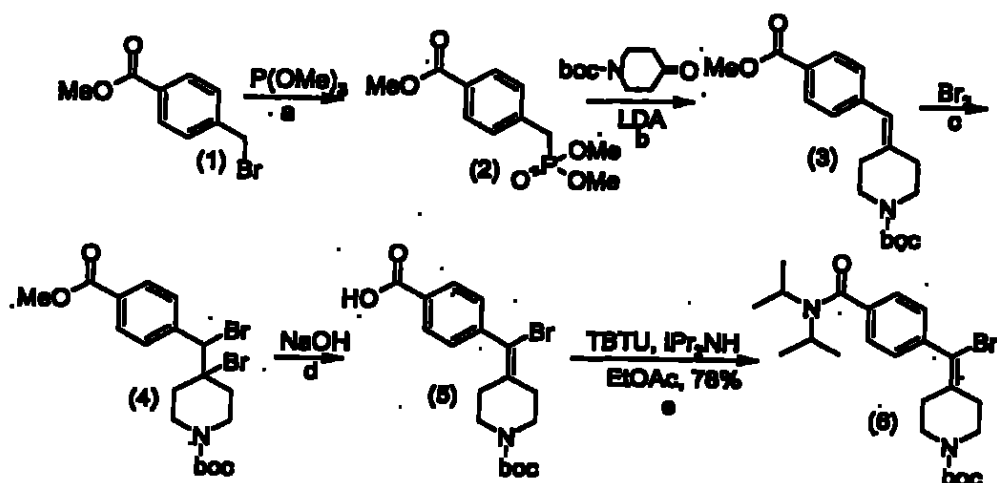
en donde PG es un grupo protector uretano tal como Boc ó CBZ ó un bencilo ó un grupo protector bencilo sustituido, tal como el 2,4-dimetoxibencilo.

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: Síntesis del Intermediario 6 bromuro vinilo



64
69**Intermediario 2: éster metílico del ácido 4-(dimetoxi-fosforilmetil)-benzoico**

Una mezcla del material de partida 1 (11.2 g, 49 mmol) y de trimetil fosfito (25mL) fue reflejada 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).

Intermediario 3: éster *tert*-butilico del ácido 4-(*t*-metoxycarbonil-benciliden)-piperidin-1- carboxílico.

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 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;

¹ H NMR (CDCl₃) 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, OCH₃), 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); ¹³C NMR (CDCl₃)

65
61

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.

Intermediario 4: éster tert-butilico del ácido [4-(metoxicarbonil-fenil)-metil]-piperidin-1- carboxílico

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 $0^\circ C$. 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 secado sobre $MgSO_4$. La remoción de los solventes dio 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

Intermediario 5: éster tert-butilico del ácido 4-[bromo-(4-carboxi-fenil)-metilen]-piperidin-1-carboxílico

Una solución de 4 (5.4 g 11 mmol) en metanol (300 mL) y NaOH 2.0 M (100 mL) fue calentada a $40^\circ C$ por tres horas. El sólido se recolectó por filtración y se dejó secar durante la noche al vacío. La sal seca se disolvió en 40% de

66
62

acetonitrilo/agua y se ajustó a un pH 2 usando HCl concentrado. El producto 5 (3.8 g, 87%) se aisló como un polvo blanco por filtración:

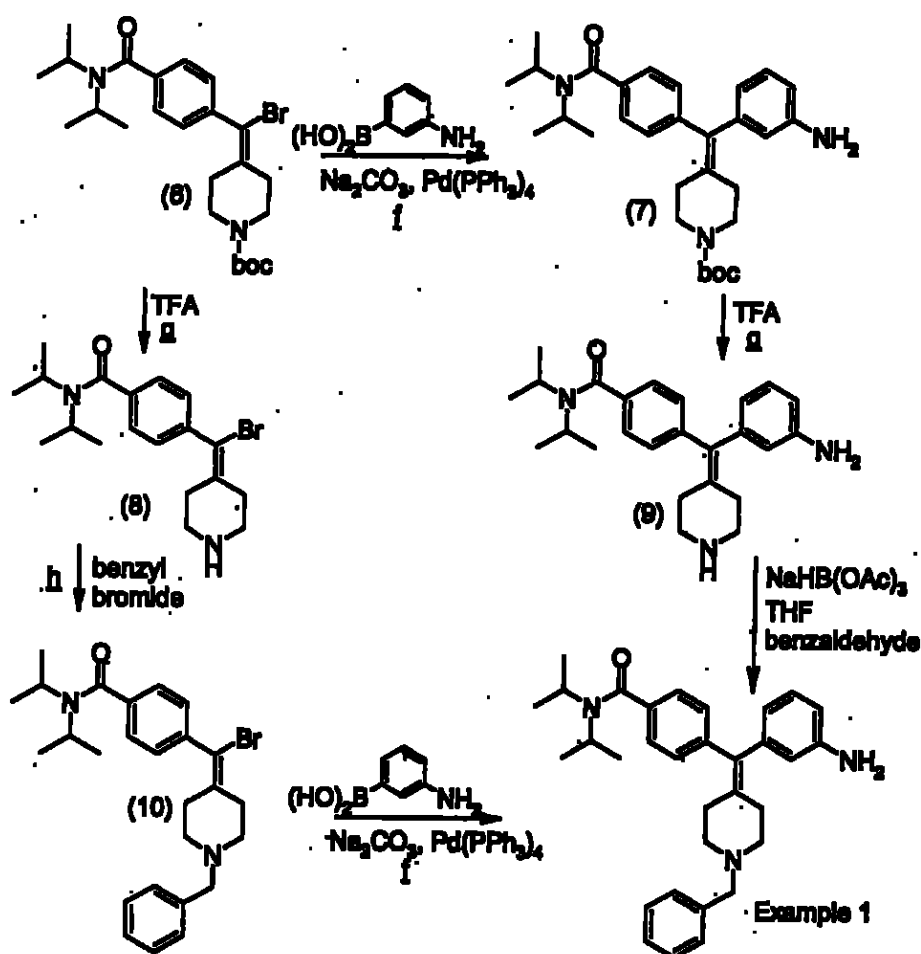
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H, ^tBu), 2.22 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 2.64 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 3.34 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 3.54 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 7.35 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H), 8.08 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 28.3, 31.5, 34.2, 44.0, 115.3, 128.7,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

Intermediario 6: éster tert-butilico del ácido 4-[bromo-(4diisopropilocarbamoil-fenil)-metilen]-piperidin-1- carboxílico.

A una suspensión liviana de ácido (5) (50.27 g, 0.127 mol, 1.0 equiv.) en acetato de etilo (350 ml) a temperatura ambiente se agregó diisopropilamina (71.10 ml, 0.510 mol, 4.0 equiv.) y 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato (TBTU, 44.90 g, 0.140 mol, 1.1 equiv). Después de agitar la suspensión blanca delgada resultante por dos días, la reacción es enfriada rápidamente agregando agua (200 ml) y las dos fases separadas. La fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa de HCl 1M (150 ml) y salmuera (100 ml), secadas con sulfato de sodio, filtradas y concentradas bajo presión reducida a un aceite amarillo claro. El producto crudo fue recristalizado en tert-butil metiléter (300 ml). El filtrado se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos y recristalizado en una mezcla de acetato de etilo: hexanos (10:90). Los productos sólidos blancos fueron combinados (47.28g, 78% de rendimiento).

67
67

Esquema 2: Ruta Sintética del Ejemplo 1 e Intermediario 9



Intermediario 7: N, N-diisopropil-4-(3-aminofenil-piperidin-4-iliden-metil)-benzamida.

A una solución de bromuro de vinilo 6 (9.09g, 18.96 mmol, 1.0 equiv.) en tolueno (100 ml) a temperatura ambiente se agregó ácido 2-aminoborónico (3.12 g, 22.75 mmol, 1.2 equivalente), seguido por etanol (20 ml) y carbonato de sodio (solución acuosa 2M, 23.7 ml, 47.4 mmol, 2.5 equiv). Después de purgar con nitrógeno el sistema por 15 minutos se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.58g, 1.37 mmol, 0.072 equiv.) a la mezcla que se llevó entonces a 90°C. Después de agitar toda la noche, se dejó enfriar

68
24

la reacción a temperatura ambiente y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó dos veces con agua (50 ml) y luego con salmuera (50 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano (80 ml). La última fase orgánica se lavó dos veces con agua (50 ml) y luego con salmuera (50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por eluyente a través de cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos (6.06 g, 65%).

Intermediario 9: 4-[1-(3-amino-fenil)-1-piperidin-4-iliden-metil]-N,N-diisopropil-benzamida

A una solución del carbamato 7 (5.20g, 10.6 mmol, 1.0 equiv) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente se agregó ácido trifluoracético (TFA) (8.15 ml, 105.8 mmol, 10.0 equiv). Después de agitar por tres horas, se enfrió rápidamente la reacción agregando una solución acuosa de hidróxido de sodio 2M (100 ml). Las fases fueron separadas. La fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2M (50 ml); se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo una presión reducida para producir 3.81 g del compuesto deseado (92%).

Una alícuota (450 mg, 1.15 mmol) de la amina desprotegida fue purificada 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). Se concentró la fracción bajo presión reducida y se neutralizó a pH=10 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2M. Luego se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo (20ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de

69
69

sodio, se filtraron. A esta mezcla se agregó una solución HCl 1M en éter dietílico (4 ml, ca 3.5 equiv). Luego la mezcla resultante fue concentrada bajo presión reducida. Los sólidos blancos se trituraron con éter dietílico y se concentraron bajo presión reducida para producir 336.7 mg del producto.

^1H NMR (δ en ppm) (400MHz, CD_3OD) 7.51 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H); 7.20-7.38 (m, 7H, Ar-H); 3.81 (br s, 1H, NCH); 3.61 (br s, 1H, NCH); 3.26 (m, 4H, NCH_2); 2.59 (m, 4H, NCH_2); 1.48 (br s, 6H, CH_3); 1.13 (br s, 6H, CH_3)

Análisis elemental: Encontrado C, 57.88; H, 7.08; N, 7.54. Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \times 3.5 \text{ HCl}$ requiere C, 57.84; H, 7.09; N, 8.09%

Ejemplo 1: *N,N*-diisopropil-4-(3-aminofenil-*N*-bencil-piperidin-4-iliden-metil)-benzamida

(i) Preparación de *N,N*-diisopropil-4-(bromo-*N*-bencil-piperidin-4-iliden-metil)-benzamida (compuesto 10)

Se trató el compuesto 6 preparado anteriormente (2.26 g, 5.0 mmol), con TFA (25 mL) en diclorometano (25 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de la reacción es condensada para producir un residuo (compuesto 8), el cual se disolvió en acetonitrilo (20 mL) y reaccionó con bromuro de bencilo (5.0 mmol) a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de la reacción es condensada y luego se disolvió en acetato de etilo (100 mL). La solución orgánica se lavó con NH_4OH 1N y salmuera y se seco sobre MgSO_4 . La remoción de los solventes dio un producto crudo, el cual es purificado por cromatografía instantánea para producir el compuesto 8.

70
60

A una solución de amina (8) (4.76g, 13.6 mmol) en diclorometano (120mL) a 0°C fue agregada trietilamina (5.7 mL, 41.0 mmol) y bromuro de bencilo (1.8mL, 15.1mmol). La reacción fue calentada gradualmente a temperatura ambiente y después de 24 horas se lavó la reacción con agua (1x 100mL) y se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtro y se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo del 50% al 60% en hexanos para producir 3.80g (64% de rendimiento) del producto.

(ii) N,N-diisopropil-4-(3-aminofenil-N-bencil-piperidin-4-iliden-metil)-benzamida
(ejemplo 1)

A un matraz que contenga 8.5g de bromuro de vinilo (10) se agrega xileno (120mL), etanol (80mL) y ácido 3-aminofenil borónico (3.96g, 1.5eq). La solución es desgasificada (30 minutos) y luego es agregado carbonato de sodio (29.0mL, 2N, 3.0 eq. desgasificado por 30 minutos) vía cánula. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio (1.67g, 0.075 eq). La mezcla de reacción es desgasificada por 10 minutos, luego agitada a 80°C durante toda la noche. Posteriormente la reacción se enfrió, diluyó con agua y filtró a través de tierra de diatomáceas. Los orgánicos son retirados y la fase acuosa es extraída con éter (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados son secados con sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo es purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ 2% a MeOH/CH₂Cl₂ 4%.

Ejemplo 1 (Preparación alternativa) N,N-diisopropil-4-(3-aminofenil-N-bencil-piperidin-4-iliden-metil)-benzamida

A una solución de amina 9 (3.75 mg, 0.96 mmol, 1.0 equiv) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente se agregó benzaldehído

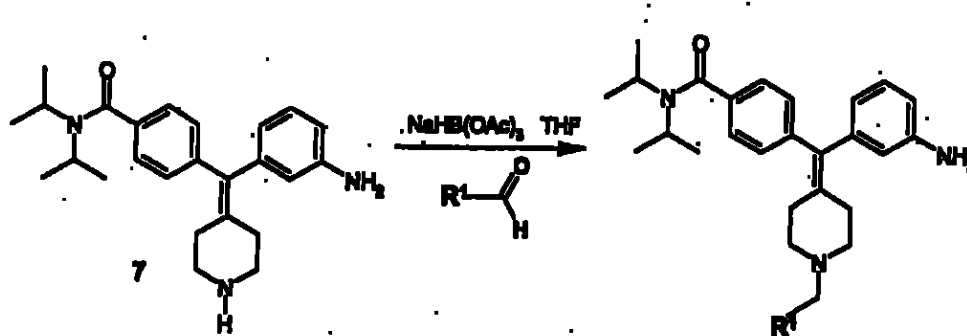
71
67

(117 μ l, 1.15 mmol, 1.2 equiv). Después de agitar por 10 minutos se agregó a la solución triacetoxiborohidruro de sodio (265 mg, 1.25 mmol, 1.3 equiv). Después de agitar durante la noche, la mezcla de la reacción se diluyó con diclorometano (10ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 2M (15 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml). La fase acuosa anterior se volvió a extraer con diclorometano tres veces (15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, secaron con sulfato de sodio, filtraron y 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 un 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 son combinadas, secadas con sulfato de sodio y filtradas. 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. Los sólidos blancos fueron triturados con éter dietílico y concentrados bajo presión reducida para producir 294 mg del producto (53% de rendimiento).

^1H NMR (δ en ppm): (400MHz, DMSO) 7.56 (s, 2H, Ar-H) ; 7.41 (m, 4H, Ar-H) ; 7.22 (d, J=7.4Hz, 2H, Ar-H) ; 7.08-7.15 (m, 4H, Ar-H) ; 6.96 (s, 1H, Ar-H) ; 4.26 (s, 2H, NCH₂Ar) ; 4.00 (br s, 2H, NH₂) ; 3.60 (br s, 2H, NCH) ; 3.32 (br s, 2H, CH₂) ; 3.00 (br s, 2H, CH₂) ; 2.57 (m, 4H, NCH₂) ; 1.31 (br s, 6H, CH₃) ; 1.06 (br s, 6H, CH₃)

Análisis elemental: Encontrado C, 64.33; H, 7.10; N, 6.40. Calculado para C₃₂H₃₉N₃O x 3.2HCl C, 64.23; H, 7.11; N, 7.02%.

Los Ejemplos Adicionales 2-13 fueron preparados siguiendo el procedimiento sintético general indicado más adelante. El procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 1 es típico.

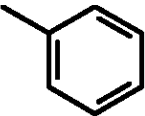
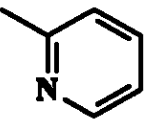
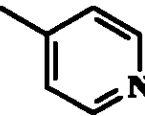


A una solución del compuesto 7 en tetrahidrofurano (THF) seco se agrega aldehído (1-1.5eq), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (1-1.6eq). La reacción es agitada a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por un período de tiempo prolongado (6-48 horas) para asegurar una completa reacción. 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 de amina correspondiente a aprox. 30mL por gramo.

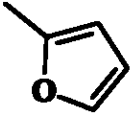
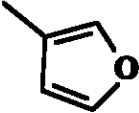
Datos analíticos para los Ejemplos sintéticos se muestran en la siguiente Tabla 1.

73
61

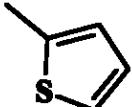
Tabla 1: Datos analíticos para ejemplos sintéticos

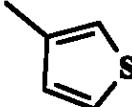
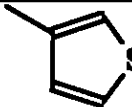
Ej. #	R ¹	Nombre	Datos NMR (400MHz)
1		4-[1-(3-Amino-fenil)-1-(1-bencil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-di isopropil-benzamida.	(400MHz, DMSO) 7.56 (s, 2H, Ar-H) ; 7.41 (m, 4H, Ar-H) ; 7.22 (d, J=7.4Hz, 2H, Ar-H) ; 7.08-7.15 (m, 4H, Ar-H) ; 6.96 (s, 1H, Ar-H) ; 4.26 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4.00 (br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.32 (br s, 2H, CH ₂); 3.00 (br s, 2H, CH ₂); 2.57 (m, 4H, NCH ₂); 1.31 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃)
2		4-[1-(3-Amino-fenil)-1-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida.	(400MHz, CD ₃ OD) 8.74 (d, J=5.5Hz, 1H, Ar-H); 8.12 (dd, J=5.4, 5.6Hz, 1H, Ar-H); 7.78 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar-H) ; 7.63 (m, 1H, Ar-H); 7.51 (t, J=8.3Hz, 1H, Ar-H); 7.20-7.40 (m, 7H, Ar-H), 4.60 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.80 (br s, 1H, NCH); 3.61 (br s, 1H, NCH); 3.20-3.25 (m, 4H, CH ₂); 2.70 (m, 4H, NCH ₂); 1.47 (br s, 6H, CH ₃); 1.15 (br s, 6H, CH ₃).
3		4-[1-(3-Amino-fenil)-1-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida.	(400MHz, DMSO) 8.85 (d, J=5.6Hz, 2H, Ar-H) ; 8.05 (d, J=5.6Hz, 2H, Ar-H) ; 7.42 (t, J=8.2Hz, 1H, Ar-H) ; 7.22 (t, J=7.4Hz, 3H, Ar-H); 7.12 (t,

74
20

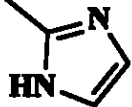
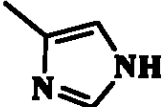
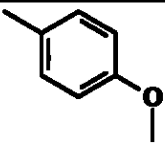
			J=7.4Hz, 3H, Ar-H) ; 7.04 (s, 1H, Ar-H) ; 4.49 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.58 (br s, 2H, NCH); 3.38 (br s, 2H, CH ₂); 3.06 (br s, 2H, CH ₂); 2.66 (br s, 2H, NCH ₂); 2.49 (br s, 2H, NCH ₂); 2.45 (s, 2H, NH ₂); 1.32 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃).
4		4-[1-(3-Amino-fenil)-1-(1-furano-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida	(400MHz, DMSO) 7.76 (d, J=1.9Hz, 1H, Ar-H) ; 7.40 (t, J=7.4Hz, 1H, Ar-H) ; 7.21 (m, 3H, Ar-H) ; 7.12 (d, J=8.3 HZ, 3H, Ar-H); 7.01 (s, 1H, Ar-H); 6.68 (d, J=3.8 Hz, 1H, Ar-H); 6.52 (t, J=2.8Hz, 1H; Ar-H); 4.35 (s, 2H, NCH ₂ Ar) ; 4.07 (br s, 2H, NH ₂) ; 3.60 (br s, 2H, NCH) ; 3.34 (br s, 2H, CH ₂); 2.99 (br s, 2H, CH ₂); 2.53 (br s, 4H, NCH ₂); 1.31 (br s, 6H, CH ₃) ; 1.19 (br s, 6H, CH ₃).
5		4-[1-(3-Amino-fenil)-1-(1-furano-3-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida.	(400MHz, DMSO) 7.81 (s, 1H, Ar-H) ; 7.70 (d, J=2.8Hz, 1H, Ar-H) ; 7.41 (t, J=8.4Hz, 1H, Ar-H) ; 7.21 (m, 3H, Ar-H); 7.13 (d, J=8.4Hz, 3H, Ar-H); 7.01 (s, 1H, Ar-H); 6.73 (s, 1H, Ar-H); 4.12 (s, 2H, NCH ₂ Ar) ; 3.91 (br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.36 (m, 2H, CH ₂) ; 2.95 (br s, 2H, CH ₂) ; 2.59 (m, 4H, NCH ₂) ; 1.32 (br s, 6H,

72
λ

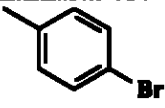
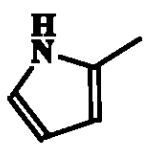
			CH ₃) ; 1.06 (br s, 6H, CH ₃).
6		4-[1-(3-Amino-fenil)-1-(1-tiofeno-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]- <i>N,N</i> -diisopropil-benzamida.	(400MHz,CD ₃ OD) 7.61 (d, J=6.5Hz, 1H, Ar-H) ; 7.52 (t, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 7.27-7.35 (m, 5H, Ar-H); 7.23(m, 2H, Ar-H); 7.18(s, 1H, Ar-H); 7.11 (t, J=2.7Hz, 1H, Ar-H); 4.60 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.65 (br s, 1H, NCH); 3.57 (m, 3H, NCH, CH ₂); 3.15 (m, 2H, CH ₂); 2.74 (m, 2H, NCH ₂); 2.55 (br s, 2H, NCH ₂); 1.47(br s, 6H, CH ₃); 1.14 (br s, 6H, CH ₃).

Ej. #	R ¹	Nombre	Datos NMR (400MHz)
7		4-[1-(3-Amino-fenil)-1-(1-tiofeno-3-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]- <i>N,N</i> -diisopropil-benzamida.	(400MHz, DMSO) 7.74 (d, J=1.8Hz, 1H, Ar-H); 7.59 (q, J=1.8Hz, 1H, Ar-H); 7.43 (t, J=8.3Hz, 1H, Ar-H); 7.35 (d, J=5.6Hz, 1H, Ar-H); 7.21 (m, 3H, Ar-H); 7.13 (m, 3H, Ar-H); 7.07 (s, 1H, Ar-H); 4.26 (s, 2H,NCH ₂ Ar) ; 3.87 (br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH) ; 3.32 (br s, 2H, CH ₂) ; 2.97 (br s, 2H, CH ₂) ; 2.61 (m, 2H, NCH ₂) ; 2.52 (m, 2H, NCH ₂) ; 1.31 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃).
8		4-[1-(3-Amino-fenil)-1-(1-tiazol-2-ilmetil-piperidin-4-iliden-metil)- <i>N,N</i> -diisopropil-	(400MHz, DMSO) 7.91 (dd, J=2.78, 12.1Hz, 2H, Ar-H) ; 7.42 (t, J=7.4Hz, 1H, Ar-H) ; 7.22 (m, 3H, Ar-H) ; 7.13

76
x

		benzamida	(m, 3H, Ar-H) ; 7.03 (s, 1H, Ar-H); 4.72 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.51 (br s, 2H, CH ₂); 3.15 (br s, 2H, CH ₂); 2.55 (m, 4H, NCH ₂); 1.30 (br s, 6H, CH ₃); 1.04 (br s, 6H, CH ₃)
9		4-{1-(3-Amino-fenil)-1-[1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-iliden]-metil}- <i>N,N</i> -diisopropil-benzamida	(400MHz, DMSO) 7.71 (s, 2H, Ar-H); 7.42 (t, J=2.3Hz, 1H, Ar-H); 7.21 (m, 6H, Ar-H); 7.13 (s, 1H, Ar-H); 4.50 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4.10 (br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.23 (br s, 4H, CH ₂); 2.53 (m, 4H, NCH ₂); 1.31 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃)
10		4-{1-(3-Amino-fenil)-1-[1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-iliden]-metil}- <i>N,N</i> - diisopropil-benzamida	(400MHz, DMSO) 9.12 (s, 1H, Ar-H) ; 7.83 (s, 1H, Ar-H) ; 7.41 (t, J=8.4Hz, 1H, Ar-H) ; 7.21 (m, 3H, Ar-H) ; 7.14 (m, 3H, Ar-H) ; 7.01 (s, 1H, Ar-H) ; 4.41 (s, 2H, NCH ₂ Ar) ; 3.99 (br s, 2H, NH ₂) ; 3.60 (br s, 2H, NCH) ; 3.44 (br s, 2H, CH ₂) ; 3.02 (br s, 2H, CH ₂) ; 2.58 (m, 4H, NCH ₂) ; 1.32 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃).
11		4-{1-(3-Amino-fenil)-1-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-4-iliden]-metil}- <i>N,N</i> -diisopropil-benzamida	(400MHz, DMSO) 7.46 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H) ; 7.41 (t, J=6.4Hz, 1H, Ar- H); 7.23 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H) ; 7.17 (m, 1H, Ar-H) ; 7.11 (m, 3H, Ar-H) ; 7.00 (s, 1H, Ar-H) ; 6.95 (d, J=8.3Hz,

77
λ²

			2H, Ar-H); 4.19 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.73 (s, 3H, OMe); 3.57 (br s, 2H, NCH) ; 3.33 (m, 2H, CH ₂) ; 2.96 (br s, 2H, CH ₂) ; 2.55 (m, 4H, NCH ₂) ; 1.36 (br s, 6H, CH ₃) ; 1.06 (br s, 6H, CH ₃).
12		4-{1-(3-Amino-fenil)-1-[1-(4-bromo-bencil)-piperidin-4-iliden]-metil]-N,N-diisopropil-benzamida	(400MHz, DMSO) 7.62 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H) ; 7.49 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.33 (m, 1H, Ar-H); 7.22 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.11 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.00 (m, 2H, Ar-H); 6.85 (br s, 1H, Ar-H); 4.26 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.57 (m 4H, NH ₂ , NCH); 3.34 (br s, 2H, CH ₂); 2.99 (br s, 2H, CH ₂); 2.50 (m, 4H, NCH ₂); 1.32 (br s, 6H, CH ₃); 1.07 (br s, 6H, CH ₃).
13		4-[1-(3-Amino-fenil)-1-(1-pirrol-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida	

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 intracerebro-ventricularmente y por inyección en las articulaciones.

78
22

Una ruta preferida de administración es oral, intravenosa o 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 tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao es fundida inicialmente y el ingrediente activo es dispersado en esta, por

79
X^(e)

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, gluaptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, borohidrato, 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, tannato, tartrato, teoclato, trietioduro y benztatina.

Ejemplos de sales farmacéuticamente no aceptables dentro del alcance de la presente invención incluyen: yodohidrato, perclorato, tetrafluoroborato. Las sales farmacéuticamente no aceptables pueden ser de uso son propiedades físicas y/o químicas ventajosas tales como la cristalinidad.

80
76

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

El término de 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 o 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-propileno-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 una 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.

81
7

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% 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).

82
28

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 para un patrón 0.1 mM a 0.1M en etanol), incubado en hielo por 15 minutos y luego homogeneizado 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 las dos centrifugaciones se combinaron y centrifugaron a 46.000 g (max) por 30 minutos. Los gránulos fueron resuspendidos en un patrón frío Tris (Tris 50 mM/Cl, pH 7.0) y centrifugados nuevamente. Los gránulos finales se resuspendieron en un buffer de membrana (Tris 50 mM, sucrosa 0.32 M, pH 7.0). Las alícuotas (1ml) en tubos de polipropileno se congelaron en hielo/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 Enlace

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 enlazante (Tris 50mM, MgCl₂ 3mM, BSA 1mg/ml (Sigma A-7888), pH 7.4, el cual se almacenó a 4°C después de filtración a través de un filtro de 0.22 m y al cual le ha sido agregadas recientemente 5µg/ml de aprotinina, 10µM bestatina y 10 µM diprotina A, 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 enlace total (TB) y no específico (NS) se determinó en ausencia y presencia de 10 µM de naloxona respectivamente. Los tubos fueron vorticiados e incubados a 25°C por 60-75 minutos, tiempo después del cual los contenidos se filtraron

83
79

rápidamente al vacío y se lavaron en un amortiguador de lavado helado aproximadamente de 12ml/tubo (Tris 50mM, pH 7,03, MgCl₂ 3mM) a través de filtros GF/B (Whatman) pre-remojados por lo menos 2 horas en polietilenimina 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 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 de 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 de cerebros de ratón y ratas homogenizados. Los agonistas estimulan en 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 al lado derecho de la curva dosis-respuesta por el antagonista delta naltrindol para verificar que la actividad antagonista esté mediada a través de los receptores delta.

84
20

Procedimiento para GTP del cerebro de la rata

Las membranas del cerebro de la rata se derritieron a 37°C, se pasaron 3 veces por una aguja punta roma de calibre 25 y se diluyeron en el ligante GTP γ S (Hepes, 50 mM, NaOH 20mM, NaCl 100mM, EDTA 1mM, MgCl₂ 5mM, pH 7.4. Adicionar inmediatamente DTT 1mM BSA 0.1%). Se agregaron GDP final 120 μ M a las diluciones de las membranas. Los valores EC₅₀ y E_{max} de los compuestos son evaluados a partir de las curvas dosis-respuesta de 10 puntos realizado en 300 μ l con la cantidad apropiada de proteína de la membrana (20 μ g/pozo) y 100000-130000 dpm de GTP γ ³⁵S por pozo (0.11-0.14nM). Los enlaces basales y máximos estimulados son determinados en ausencia y presencia de SNC-80 3 μ M.

Análisis de Datos

El enlace específico (SB) fue calculado como TB-NS y el SB en presencia de varios compuestos de análisis y fue expresado como porcentaje de control SB. Los valores de IC₅₀ y el coeficiente Hill (n_H) para ligandos en desplazamiento específicamente enlazados al radioligando 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-Prusoff. Los valores promedio $\pm$ 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

85-21

Tabla 2. Datos Biológicos

Ej. #	HDELTA			CEREBRO DE RATA		CEREBRO DE RATÓN	
	(nM)			(nM)		(nM)	
	IC ₅₀	EC ₅₀	%EMax	EC ₅₀	%EMax	EC ₅₀	%EMax
1-12	0.78-4.85	2.49-55.9	94-114	21.4-430	83-156	26.3-799.3	82-161

Experimentos de Saturación del Receptor

Los valores K_δ del radioligando fueron determinados al realizar las evaluaciones 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 estimado K_δ (hasta 10 veces si las cantidades del radioligando requeridas son factibles). El enlazamiento específico del radioligando fue expresado como pmol/mg de proteína de membrana. Los valores de K_δ 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 Plexiglass en la parte superior del fondo de una malla de alambre, la cual permitió tener acceso a la pata y dejadas allí para habituarlas por 10-15

86
92

minutos. El área evaluada fue la pata posterior izquierda plantar-media evitando las almohadillas de las patas menos sensitivas.

La pata 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 pata y se dejó por aproximadamente 6-8 segundos. Se observó una respuesta positiva cuando la pata 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 ó descendente. En ausencia de una respuesta por el retiro de la pata al cabello seleccionado inicialmente, se presentó un estímulo más fuerte; en el evento del retiro de la pata, 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., el umbral fue inicialmente cruzado. 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 las respuestas negativas y positivas fue

87
83

tabulado usando la convención X =no retiro; O= retiro y el 50% umbral de retiro fue interpolado usando la formula:

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

donde Xf = 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:

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

ADMINISTRACIÓN DE LA SUSTANCIA DE PRUEBA

Las ratas fueron inyectadas (subcutáneamente, intraperitonealmente, intravenosamente u oralmente) con una sustancia de prueba antes de la prueba von Frey, el tiempo entre la administración del compuesto de 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

GB
24

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 cuando están presentes los siguientes elementos: El animal no está en movimiento; la espalda baja está ligeramente oprimida; ó se puede observar el aspecto plantar de las *dos* patas. 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 µl 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) o intratecalmente (i.t) se administra un volumen de 5µl.

89
5

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

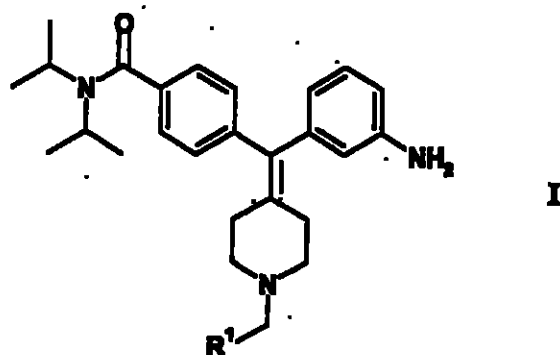
El animal (ratón) es observado por un período de 20 minutos, así como el número de ocasiones (Reflejo de Writhing) observadas y cumplidas al final de los experimentos. Los ratones se mantuvieron en jaulas individuales "caja de zapato" con lecho de contacto. Usualmente son observados un total de 4 ratones al mismo tiempo: uno de control y tres de dosis del fármaco.

Para indicaciones de ansiedad y similares, 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 SV *et al* en el *American Journal of Physiology- Gastrointestinal & Liver Physiology* ; 282 (2): G307-16, 2002 Feb.

REVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde

R¹ se selecciona de cualquiera de

- (i) fenilo



- (ii) piridinilo



9/1
2/1

(iii) tienilo



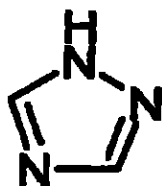
(iv) furanilo



(v) imidazolilo



(vi) triazolilo



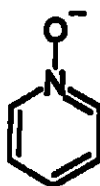
(vii) pirrolilo



(viii) tiazolilo



(ix) piridil-N-oxido



en donde cada anillo fenilo R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 pueden ser independientemente además sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_8 lineal y ramificado, NO_2 , CF_3 , alcoxí C_1-C_8 , cloro, flúor, bromo y yodo, así como las sales de los mismos.

9B
69

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 o furanilo.

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

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

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

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

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

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

94
00

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

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

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

4-{1-(3-Aminofenil)-1-[1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-iliden]-metil}-N,N-diisopropil- benzamida;

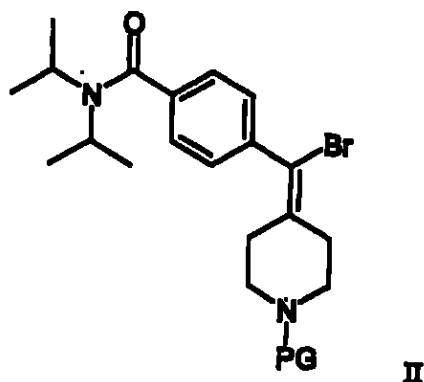
4-{1-(3-Aminofenil)-1-[1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-iliden]-metil}-N,N-diisopropil- benzamida;

4-{1-(3-Aminofenil)-1-[1(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-iliden]-metil}-N,N-diisopropil- benzamida;

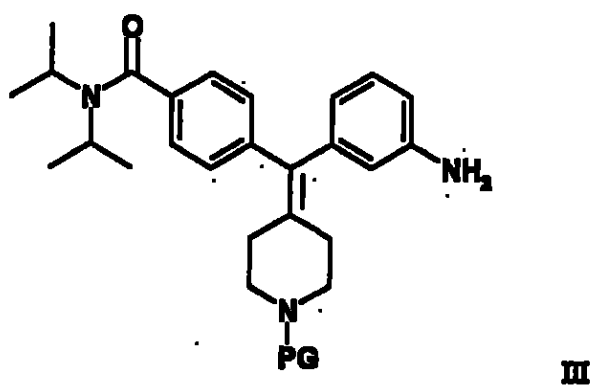
4-{1-(3-Aminofenil)-1-[1-(4-bromo-bencil)-piperidin-4-iliden]-metil}-N,N-diisopropil- benzamida; y

4-[1-(3-Aminofenil)-1-(1-pírol-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diisopropil- benzamida.

6. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en forma de sus sales clorhidrato, di-clorhidrato, 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,

95
A

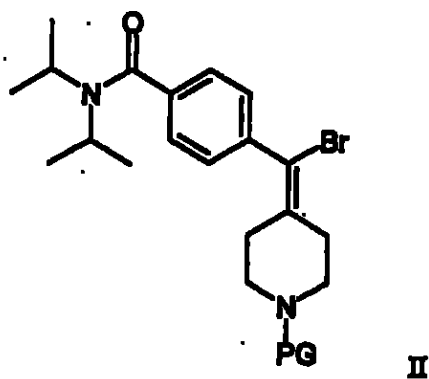
en donde PG es un grupo protector de uretano, tales como Boc ó CBZ o un bencilo ó un grupo protector bencilo sustituido, tal como 2,4-dimetoxibencilo, con ácido 3-aminofenil borónico, usando un catalizador de paladio, p.Ej. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en presencia de una base, p. Ej. Na_2CO_3 para producir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



el cual es desprotegido 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.

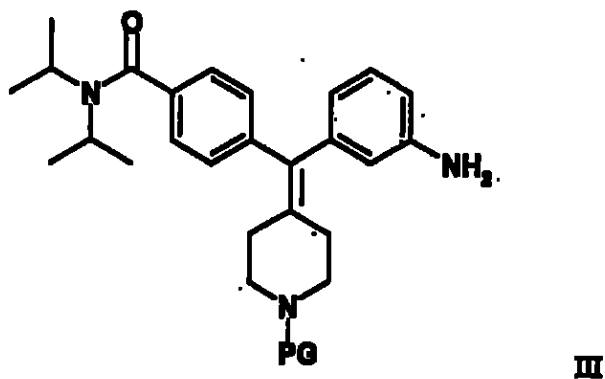
8. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en terapia.
9. Un compuesto conforme a la formula I de la reivindicación 1 útil para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor, ansiedad y desórdenes gastrointestinales funcionales.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la formula I, conforme a la reivindicación 1 como un ingrediente activo, junto con un portador aceptable farmacéuticamente.
11. Un compuesto de la fórmula I, conforme a la reivindicación 1, útil para la manufactura de un medicamento para el tratamiento del dolor.
12. Un compuesto de la fórmula 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 fórmula 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 ó CBZ o



un bencilo ó grupo protector bencilo sustituido, tal como 2,4-dimetoxibencilo.

15. Un compuesto de la formula general III



98
94

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.

99
25

3/5

DECLARACION BAJO LA REGLA 4.17 PCT
(Que acredita el traspaso de los inventores al solicitante)

SOLICITUD DEL PCT

100368-1 WO

Original (para PRESENTACION) – impreso el 15.05.2002 11:05:59 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 (18.05.2001)	
VI-1-2	Número	0101766-4	
VI-1-3	País	SE	
VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional Escogida	Oficina de Patentes Sueca (ISA/SE)	
VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1			
VIII-2	Declaración en cuanto a la identidad del inventor	-	
VIII-3	Declaraciones en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro internacional, para solicitar y que se otorgue una patente	1	
	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	-	

100368-1 WO

SOLICITUD DEL PCT

100368-1 WO

Original (para PRESENTACION) – impreso el 15.05.2002 11:05:59 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 siguiente:
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de BROWN, William a ASTRAZENECA AB, fechada el 01 de junio 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

104
17

PCT REQUEST

100388-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.05.2002 11:05:59 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-6 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-6	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	0101766-4	
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-6	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

102
98

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(ii) 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 (v)		an assignment from BROWN, William to ASTRAZENECA AB, dated 01 June 2001 (01.06.2001)
VIII-2-1 (v)		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

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ♦ Descripción de la invención ☒ 53
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

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 I ☐
- ♦ 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 ☐

Andrea Posse
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@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



406
100

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N° 00500

ASUNTO:	Radicación N°	03 – 100159
	Solicitud internacional	PCT/SE02/00954
	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, 16 ENE 2004

202059