



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

03-10016C

21 EXPEDIENTE N°

54 TÍTULO "DERIVADOS DE 4-(FENIL-PIPERIDIN-4-IL IDEN-METIL)-BENZAMIDA Y SU USO PARA
EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD O TRASTORNOS GASTROINTESTINALES"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/06

71 SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA

4 REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

2 BOGOTA, D C 12 NOV 2003
T P 10 784
Código 231

707099

QF

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 03100160 00000000 Folios: 91
Fecha (IMP): 2003-11-12 16:49:26
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Södertälje (Suecia)
Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: William Brown, Christopher Walpole y Zhongyong Wei

Dirección: AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent,
Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA)

Nacionalidad o Domicilio: CANADA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/00946

Fecha: 16/05/02

Publicación Internacional No. WO 02/094810 A1

Fecha: 28/11/02

⑥

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

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/08

A61K31/445

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

18-05-01

(31) Número de Solicitud

0101767-2

⑨

Comprobante de Pago No. 03-79,978

Fecha: Noviembre 4/03

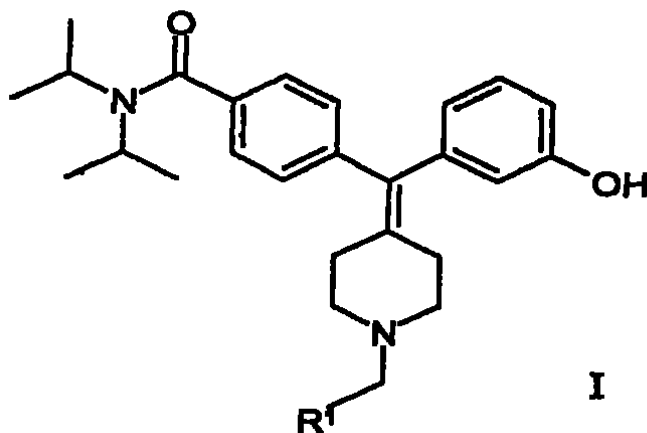
10

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 del inventor 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; Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones alas reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

JOSE ANTONIO LLORENDA

NOMBRE:

FIRMA:

C.C. 17.159.851 Btá. T.P. 10.784

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03100160 00000000 Folios: 91
Fecha (HH): 2003-11-12 16:49:26
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

WIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 79,978
FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2003

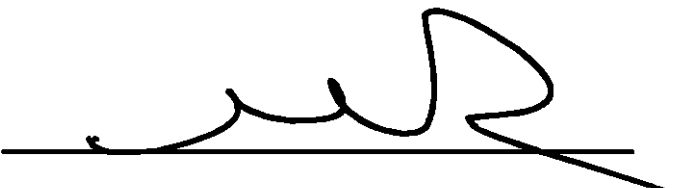
***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

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

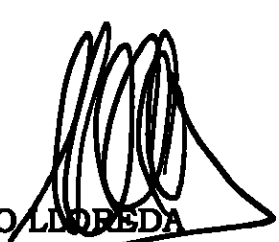
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANGELA MARIA RESTREPO** y/o **ALICIA LLORED**A **RICAURTE** 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 esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 253

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

Firmado: Sonya Celebloglu
Coordinador de Trámites

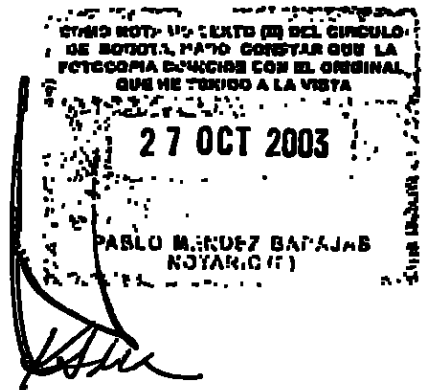
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

Firmado: (Anne-Marie Bonde)
Notario Público

Fecha: Agosto 30, 2000

Sello: Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo



ANITA SALASOLLO DE A. S. S. S.
TRADUCCION OFICIAL
DES DEPARTAMENTO DE JUSTICIA

**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 ASTRAZENCA AB, 2000-09-01.

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

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

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

SE AGRADECE
RESPONSABILIDAD DEL TETTO

SEP 20 A 11 32

RECIBO DE PAGAMENTO
DE LA CANTIDAD DE \$ 1.000.000

COMO NOTARIO PUBLICO (E) DEL GRUPO
DE BOGOTA, ME ES CONSTANTE QUE LA
FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
27 OCT 2003

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

538668
RECIBO DE PAGAMENTO
DE LA CANTIDAD DE \$ 1.000.000

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 8º., 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 lo. 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, desistír, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado

The undersigned.

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

of

S-151 85 Södertälje, Sweden

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article, 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end; to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative Injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in case, of opposition, where the the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

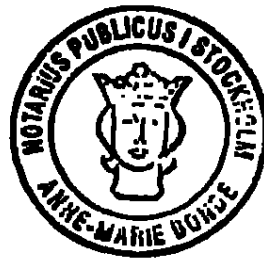
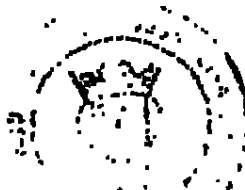
We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property,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

Given and signed this

AstraZeneca AB

Sonya Celebioglu
Sonya Celebioglu, Formalities Coordinator

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
Compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

A quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

~~Estados Unidos de América~~ STATE OF SWEDEN
Estado de {ss
Condado de ESTOCOLMO

Hoy 30 de agosto de 2000, compareció
SONYA CELEBIOGLU, quien conozco y de
quien me consta que firmó el presente documento, y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él
es Coordinador de Formalidades

AB de AstraZeneca
la compañía nombrada en el documento, que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes del Estado de Suecia,
Suecia, domiciliada en la ciudad
de Estocolmo, Suecia, Condado de
Estocolmo, Estados Unidos de
América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder, que el sello estampado por
él al 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 SODERTALJE,
County of , State of SWEDEN,
United States of America, and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
State of , under date of ,
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

Ex officio:

Anne-Marie Bonde
Notary Public

CERTIFICADO QUE DEBE EXPEDIR EL CONSUL DE COLOMBIA

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

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

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

CONSUL DE COLOMBIA

HA ESTADO EN VISTA DEL CIRCULO
DE EMBOSCA, HAYO CONSTATAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIERNE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 OCT 2003

PAULO L.

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

Aun-Mario Borge, Notario Publico
Estocolmo, Suecia

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares



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

EL CONSUL DE COLOMBIA

En Estocolmo, Suecia

CERTIFICA:

Que el señor Sonyr Sebioglu

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

de la Sociedad Agha Zeneq AS

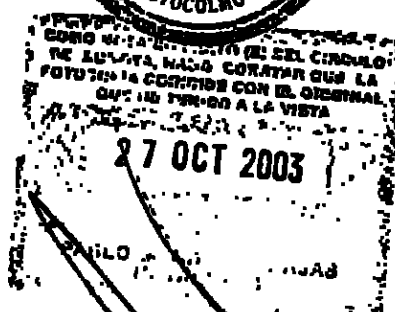
que existe de conformidad con las leyes de Suecia

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

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

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

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



JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

2000 SEP 14 12:51

RESPONSABLE DEL AREA

LAS FUNCIONES INDICADAS
DOCUMENTO DESEMPENA

LA FIRMA ANEXA EN EL

36936

SECRETARÍA DE ASUNTOS EXTERIORES

Expediente No		03100160	No de Follo
Item		No de unidades	08
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 USADO.

12
9

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 100369-1 WO	PARA FUTURAS ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional ACCIONES (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/SE 02/00946	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16 Mayo 2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 18 Mayo 2001
Solicitante AstraZeneca AB		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

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

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

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

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

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

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

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

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro 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, LA ANSIEDAD O TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

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

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/00946

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

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

- ☒ Reivindicaciones Nos.: 11-13
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

ver hoja anexa
- ☐ 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:
- ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

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

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

- ☐ 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.
- ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
- ☐ 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.:
- ☐ 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 a 13 se refieren a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/ métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal/ Regla 39.1.(iv). Sin embargo, una búsqueda ha sido ejecutada para estas reivindicaciones. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos/composiciones.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 02/00946

A. CLASIFICACION DE MATERIA

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

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

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

IPC7: C07D, A61K

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

SE, DK, FI, NO clases arriba mencionadas

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

DATOS CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 9828273 A1 (ASTRA PHARMA INC.), 2 Julio 1998 (02.07.98)	1-12, 14-15
P,X	WO 0174804 A1 (ASTRAZENECA AB), 11 Octubre 2001 (11.10.01)	1-15

☐ 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

'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

'&' 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 ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

Solveig Gustavsson/ES
Telephone No. +46 8 782 25 00

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

18
13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembro(s) de la familia de Patentes

02/09/02

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/00946

Documentos de Patente citados en el informe 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
WO	0174804	A1	11/10/01	AU	4498101	A	15/10/01
				AU	5584100	A	02/01/01
				EP	1210277	A	05/06/02
				SE	0001207	D	00/00/00

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 100369-1 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 02/00946	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(h), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/00946

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

CHEM. ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

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

P,X	WO 0174804 A1 (ASTRAZENECA AB), 11 October 2001 (11.10.01)	1-15

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 Sept. 2002

Date of mailing of the international search report

18-09-2002

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson/EO
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00946

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

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

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

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00946

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
Information on patent family members

02/09/02

International application No.

PCT/SE 02/00946

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	9828275	A1	02/07/98	AU	737999 B	06/09/01
				AU	5351298 A	17/07/98
				BR	9714055 A	09/05/00
				CN	1246111 A	01/03/00
				CZ	9902199 A	17/11/99
				EE	9900256 A	15/12/99
				EP	0946511 A	06/10/99
				IL	130535 D	00/00/00
				JP	2001507350 T	05/06/01
				NO	993022 A	20/08/99
				NZ	336029 A	30/03/01
				PL	334374 A	28/02/00
				SE	9604785 D	00/00/00
				SK	76299 A	08/11/99
				TR	9901417 T	00/00/00
				US	6187792 B	13/02/01
				US	2001021715 A	13/09/01
				ZA	9711059 A	22/06/98
				HU	0000610 A	28/09/00
				SE	9702535 D	00/00/00
WO	0174804	A1	11/10/01	AU	4498101 A	15/10/01
				AU	5584100 A	02/01/01
				EP	1210277 A	05/06/02
				SE	0001207 D	00/00/00

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Bureau International



(43) Fecha de Publicación

28 de Noviembre de 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/094810 A1

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

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE02/00946

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

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: 0101767-2 18 Mayo 2001 (18.05.2001) SE

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

(72) Inventores; y

(73) Inventores/Solicitantes (únicamente para Estados Unidos de
América): 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: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property,
S-151 85 Södertälje (SE)

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CQ, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Patente de Eurasia (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:

— como derecho del solicitante para solicitar y que se le otorga
una patente (Regla 4.17(ii) para los siguientes designados AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CQ, 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 de Eurasia
(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 de
América únicamente

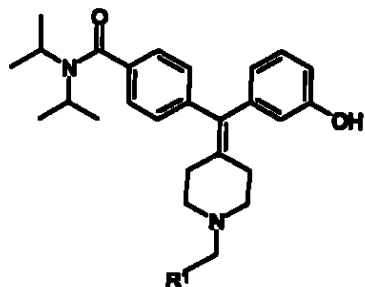
Publicado:

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

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a
"Las Notas Guía 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, LA ANSIEDAD O TRASTORNOS
GASTROINTESTINALES**



(I)

(57) Extracto: Son revelados y reivindicados en la
presente solicitud, compuestos de fórmula general I R₁ se
selecciona de uno cualquiera de fenilo, piridinilo, pirrolilo,
tienilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, y N-óxido
de piridina; donde cada anillo fenilo R₁ y anillo
heteroaromático R₁ pueden opcional e independientemente
estar substituidos por 1, 2 o 3 substituyentes seleccionados
de alquiloC₁-C₆ de cadena recta o ramificada, NO₂, CF₃,
alcoxiC₁-C₆, cloro, flúor, bromo, y yodo. Los substituyentes
en el anillo fenilo y en el anillo heteroaromático pueden
ocurrir en cualquier posición de dicho sistema de anillo; así
como también las sales y composiciones farmacéuticas

que comprenden los novedosos compuestos y su uso en terapia, en particular en el manejo del dolor, ansiedad y
trastornos de la función gastrointestinal.

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094810 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/06,
405/06, 409/06, 211/70, A61K 31/445, 31/4523, A61P
25/04, 25/22

(21) International Application Number: PCT/SE02/00946

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0101767-2 18 May 2001 (18.05.2001) SE(71) Applicant (for all designated States except US): AB-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

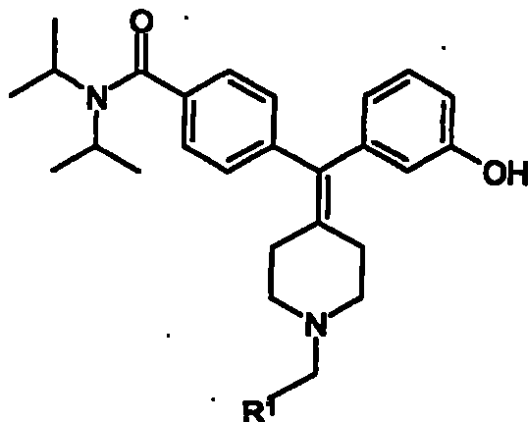
(75) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, William
[CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-
Banting, St. Laurent, Montreal, Quebec H4S 1Z9 (CA).
WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R & D
Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal,
Quebec H4S 1Z9 (CA). WEI, Zhongyong [CA/CA]; As-
traZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St.
Laurent, Montreal, Quebec H4S 1Z9 (CA).(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Prop-
erty, S-151 85 Södertälje (SE).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, 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) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

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, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, 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

[Continued on next page]

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

(I)

(57) Abstract: Compounds of general formula I, R_1 is selected from any one of phenyl, pyridinyl, pyrrolyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, and pyridine N-oxide; where each R_1 phenyl ring and R_1 heteroaromatic ring may optionally and 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. 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 comprising the novel compounds and their use in therapy, in particular in the management of pain, anxiety, and functional gastrointestinal disorders.

WO 02/094810 A1



Published:

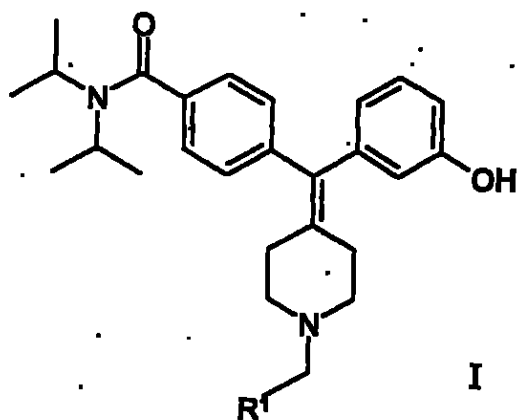
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

**CAPITULO REIVINDICATORIO
COMO FUE ORIGINALMENTE
PRESENTADO EN
FASE INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



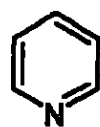
en donde

R¹ se selecciona de cualquiera de

(i) fenilo;



(ii) piridinilo



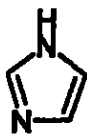
(iii) tienilo



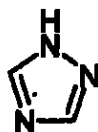
(iv) furanilo



(v) imidazolilo



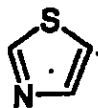
(vi) triazolilo



(vii) pirrolilo

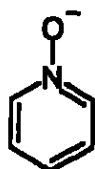


(viii) tiazolilo



, y

(ix) piridil-N-óxido



;

donde cada anillo fenílico R^1 y anillo heteroarómico R^1 puede ser además independientemente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C_1 - C_6 recto o ramificado, NO_2 , CF_3 alcoxilo C_1 - C_6 , cloro, flúor, bromo y yodo, así como las sales del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada anillo fenílico R¹ y anillo heteroaromático R¹ puede ser de manera independiente sustituido además por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de metilo, CF₃, cloro, flúor, bromo y yodo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada anillo fenílico R¹ y anillo heteroaromático R¹ puede ser además de manera independiente sustituido por un grupo metilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es fenilo, pirrolilo, piridinilo, tienilo o furanilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de cualquiera de:

4-[1-(1-bencil-piperidin-4-iliden)-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida;

4-[1-(3-hidroxi-fenil)-1-(1-tiofen-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida;

4-[1-(3-hidroxi-fenil)-1-(1-tiofen-3-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida;

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

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

4-[1-(1-furan-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida;

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

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

4-[1-[1-(4-bromo-bencil)-piperidin-4-iliden]-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida;

4-[1-(1-pirrol-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida;

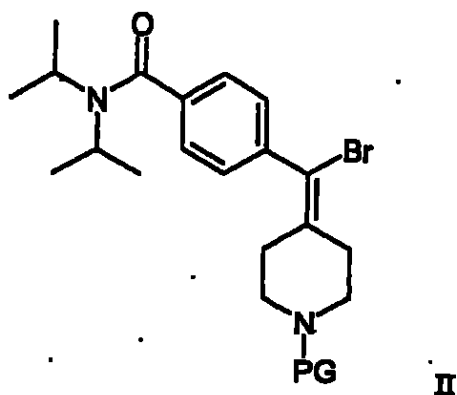
4-[1-[1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-iliden]-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida; y

4-[1-(1-furan-3-ilmetil-piperidin-4-iliden)-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida;

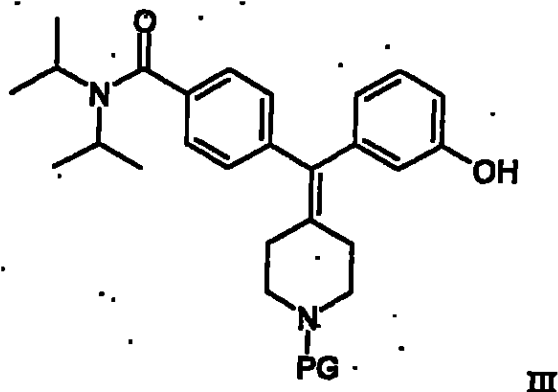
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en forma de sus sales de: clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, tartrato, ditrifluoroacetato o citrato.

7. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende la reacción de:

A) la reacción de un compuesto de fórmula general II



en donde PG es un grupo protector de uretano tal como Boc o CBZ o un grupo protector de bencilo o bencilo sustituido, tal como 2,4-dimetoxibencilo, con ácido 3-hidroxifenilbórico. Utilizando un catalizador de paladio, por ejemplo $\text{Pd(PPh}_3)_4$, en presencia de una base, por ejemplo Na_2CO_3 ; para proporcionar los compuestos de la fórmula general III,



el cual es subsecuentemente desprotegido, bajo condiciones estándar y alquilado bajo condiciones reductivas con un compuesto de la fórmula general $\text{R}^1\text{-CHO}$ para proporcionar compuestos de la fórmula general I.

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

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la terapia es el control del dolor.

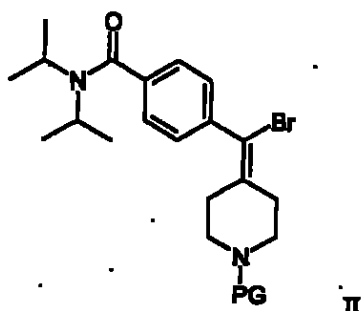
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, como un ingrediente activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un método para el tratamiento del dolor, por el cual una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, se administra a un sujeto que necesita controlar el dolor.

12. Un método para el tratamiento de trastornos funcionales gastrointestinales, por el cual una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, se administra a un sujeto que padece de dicho trastorno funcional gastrointestinal.

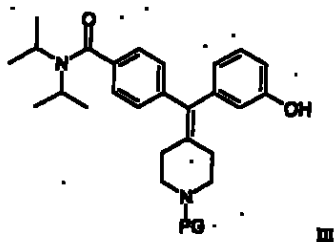
13. Un método para el tratamiento de la ansiedad, por el cual una cantidad de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, se administra a un sujeto que padece de dicha ansiedad.

14. Un compuesto de fórmula general II



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

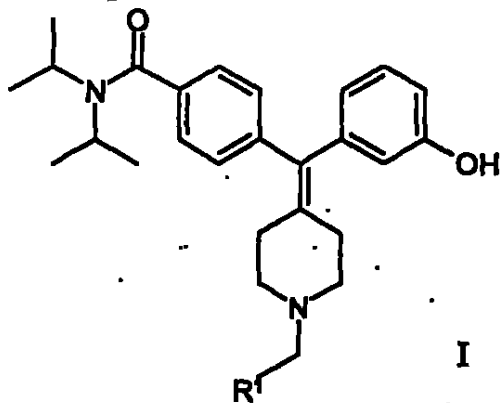
15. Un compuesto de fórmula general III



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

CLAIMS

1. A compound of the formula I:



5 wherein

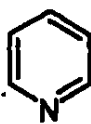
R¹ is selected from any one of

(i) phenyl;



10

(ii) pyridinyl



15 (iii) thienyl

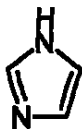


(iv) furanyl



3/4

(v) imidazolyl



(vi) triazolyl



(vii) pyrrolyl



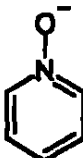
10

(viii) thiazolyl



, and

(ix) pyridyl-N-oxide



15

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

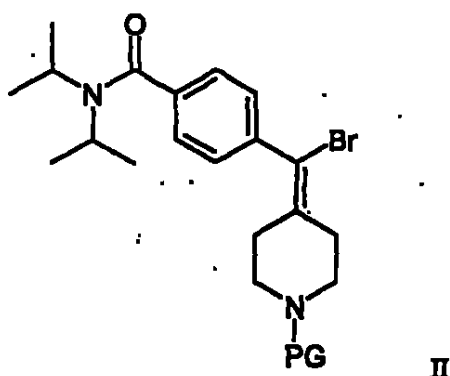
20

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

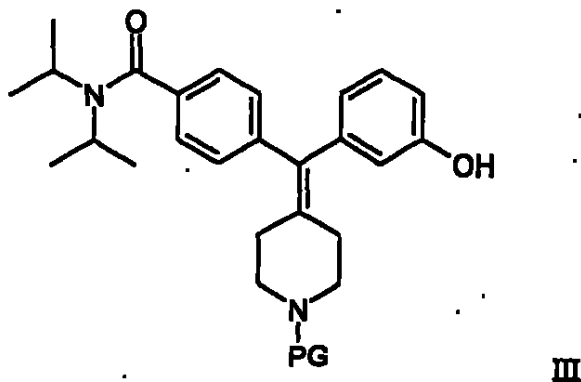
3. A compound according to claim 1, wherein each R¹ phenyl ring and R¹ heteroaromatic ring may independently be further substituted by a methyl group.
4. A compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl, pyrrolyl, pyridinyl, thienyl or furanyl.
5. A compound according to claim 1, selected from any one of:
- 10 4-[1-(1-benzyl-piperidin-4-ylidene)-1-(3-hydroxy-phenyl)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide;
- 4-[1-(3-hydroxy-phenyl)-1-(1-thiophen-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide;
- 4-[1-(3-hydroxy-phenyl)-1-(1-thiophen-3-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-
- 15 diisopropyl-benzamide;
- 4-[1-(3-hydroxy-phenyl)-1-(1-pyridin-4-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide;
- 4-[1-(3-hydroxy-phenyl)-1-(1-pyridin-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide;
- 20 4-[1-(1-furan-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-1-(3-hydroxy-phenyl)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide;
- 4-[1-(3-hydroxy-phenyl)-1-(1-thiazol-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide;
- 4-[1-(3-hydroxy-phenyl)-1-[1-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-piperidin-4-ylidene]-methyl]-
- 25 N,N-diisopropyl-benzamide;
- 4-[1-[1-(4-bromo-benzyl)-piperidin-4-ylidene]-1-(3-hydroxy-phenyl)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide;
- 4-[1-(1-pyrrol-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-1-(3-hydroxy-phenyl)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide;
- 30 4-[1-[1-(4-methoxy-benzyl)-piperidin-4-ylidene]-1-(3-hydroxy-phenyl)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide and

4-[1-(1-furan-3-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-1-(3-hydroxy-phenyl)-methyl]-*N,N*-diisopropyl-benzamide.

6. A compound according to any of the preceding claims, in form of its hydrochloride, dihydrochloride, sulfate, tartrate, ditrifluoroacetate or citrate salts.
7. A process for preparing a compound of formula I, comprising the reaction of,
- A) reacting a compound of the general formula II



wherein PG is a urethane protecting group such as Boc or CBZ, or a benzyl or a substituted benzyl protecting group, such as 2,4-dimethoxybenzyl, with 3-hydroxyphenyl boronic acid, using a palladium catalyst, e.g. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, in the presence of a base, e.g. Na_2CO_3 , to give the compounds of general formula III,



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

general formula 1.

8. A compound according to claim 1 for use in therapy.

9. A compound according to claim 8, wherein the therapy is pain management.

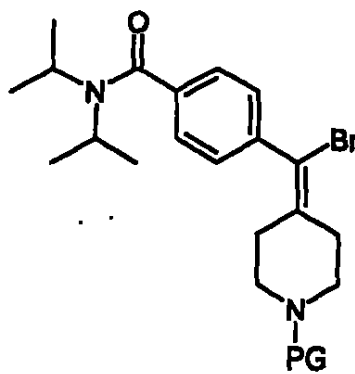
10. A pharmaceutical composition comprising a compound of the formula I according to claim 1 as an active ingredient, together with a pharmaceutically acceptable carrier.

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.

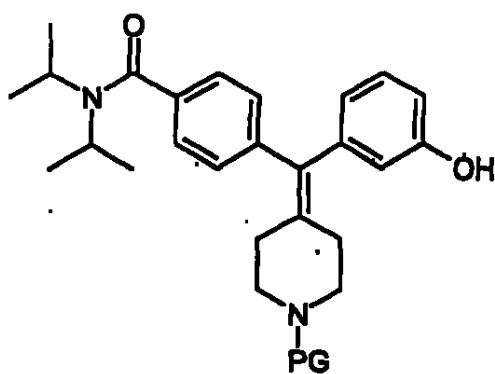
14. A compound of the general formula II



II

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

15. A compound of general formula III



III

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

39
36

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100369-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud internacional No. PCT/SE02/00946	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, A61P25/22		
Solicitante AstraZeneca AB		

1.	Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2.	Este REPORTE consta de un total de <u>4</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.
3.	Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación . VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
Fecha de presentación de la demanda 04.12.2002	Fecha de terminación de este reporte 26.08.2003
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE Patent- och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Facsimile No. 08-667 72 88	Funcionario autorizado Solveig Gustavsson/EÖ Teléfono No. 08-782 25 00

40
32

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE02/00946

I. Base del informe

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

- ☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente
- ☐ la descripción:
 páginas _____ , como originalmente se presentaron
 páginas _____ , presentadas con la demanda
 páginas _____ , presentadas con la carta de _____
- ☐ las reivindicaciones:
 páginas _____ , como originalmente se presentaron
 páginas _____ , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19
 páginas _____ , presentadas con la demanda
 páginas _____ , presentadas con la carta de _____
- ☐ los dibujos:
 páginas _____ , como originalmente se presentaron
 páginas _____ , presentadas con la demanda
 páginas _____ , presentadas con la carta de _____
- ☐ la secuencia que enumera parte de la descripción:
 páginas _____ , como originalmente se presentaron
 páginas _____ , presentadas con la demanda
 páginas _____ , presentadas con la carta de _____

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

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

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

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

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se registró.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

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

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, página/fig

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

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

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem 1 y anexarse a este informe.

38

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE02/00946

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

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

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ las reivindicaciones Nos. 11-13

porque:

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

ver Regla PCT 67.1.(iv): Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, como también 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.

42
3

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE02/00946

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-10, 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 actuales reivindicaciones se incluyen en la fórmula general de las reivindicaciones 1-2 en el documento D1.

Los actuales compuestos difieren de los compuestos ejemplificados en D1 en que el grupo fenilo (substituyente B en la fórmula (I)) es substituido con un grupo hidróxilo y en que el nitrógeno de la amida está substituido con isopropilo en lugar de etilo. Así, los compuestos también como las composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10 son considerados novedosos.

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

Tal efecto inesperado no ha sido mostrado.

Los intermediarios de las reivindicaciones 14 y 15 difieren de los compuestos de D1 únicamente en que ellos están substituidos en la amida con un isopropilo en lugar de un etilo, ver pagina 55, compuestos 52 y 53.

En consecuencia, las reivindicaciones 14 y 15 se consideran novedosas pero carentes de nivel inventivo.

PATENT COOPERATION TREATY

DSH

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Global Intellectual Property
AstraZeneca AB
151 85 SödertäljeNOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 28-08-2003

Applicant's or agent's file reference

100369-1 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/SE02/00946

International filing date (day/month/year)

16-05-2002

Priority date (day/month/year)

18-05-2001

Applicant

AstraZeneca AB
et al

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

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

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

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

CODE	DATE	NTD
ANKOM	28 AUG 2003	
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

CODE	DATE	NTD
REC'D	SEP 03 2003	GIPUS
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

Name and mailing address of the IPEA:

Patent- och registreringsverket
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. 08-887 72 88Telex
17878
PATGREG-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 100369-1 WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/SE02/00946	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 A61P 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 <u>4</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes 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

Date of submission of the demand 04.12.2002	Date of completion of this report 26.08.2003
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5053 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/SE02/00946

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/SE02/00946

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/SE02/00946

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 the phenyl-group (substituent B in formula (I)) is substituted with a hydroxyl-group and that the amide-nitrogen are substituted with isopropyl instead of ethyl. Thus, the compounds as well as the pharmaceutical compositions according to claims 1-10 are considered to be novel.

Claims 1-10 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 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 52 and 53.

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.

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

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Son revelados y reivindicados en la presente solicitud, compuestos de fórmula general I R₁ se selecciona de uno cualquiera de fenilo, piridinilo, pirrolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, y N-óxido de piridina; donde cada anillo fenilo R₁ y anillo heteroaromático R₁ pueden opcional e independientemente estar substituidos por 1, 2 o 3 substituyentes seleccionados de alquiloC₁-C₈ de cadena recta o ramificada, NO₂, CF₃, alcoxiC₁-C₈, cloro, flúor, bromo, y yodo. Los substituyentes en el anillo fenilo y en el anillo heteroaromático pueden ocurrir en cualquier posición de dicho sistema de anillo; así como también las sales y composiciones farmacéuticas que comprenden los novedosos compuestos y su uso en terapia, en particular en el manejo del dolor, ansiedad y trastornos de la función gastrointestinal.

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

Campo de la Invención

La presente invención se encuentra dirigida a novedosos compuestos, a un proceso para su preparación, a su uso y a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos novedosos. Estos compuestos son útiles en terapia y en particular para el tratamiento del dolor, ansiedad y trastornos funcionales gastrointestinales.

Antecedentes de la Invención

Se ha identificado el receptor δ que desempeña un papel en muchas funciones corporales tales como sistemas de circulación y dolor. Por lo tanto, se puede encontrar para los ligandos del receptor δ un uso potencial como analgésicos y/o como agentes antihipertensivos. También, se ha demostrado que los ligandos para el receptor δ poseen actividades inmunomoduladoras.

Ahora se ha establecido bien la identificación de por lo menos tres poblaciones distintas de receptores opioides (μ , δ y κ) y todas tres se manifiestan en el sistema nervioso central y periférico de muchas especies, incluyendo al hombre. Se ha observado analgesia en varios modelos animales, cuando se activan uno o más de estos receptores.

Con pocas excepciones, los ligandos δ opioides disponibles en la actualidad son en absoluto de tipo peptídico y son inadecuados para la administración

mediante rutas sistémicas. Un ejemplo de un agonista- δ no peptídico es el SNC80 (Bilsky E. J. y otros., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273 (1), pp. 359-366 (1995)). Sin embargo, existe la necesidad de agonistas- δ que posean no sólo una selectividad mejorada, sino también un perfil mejorado de efectos laterales.

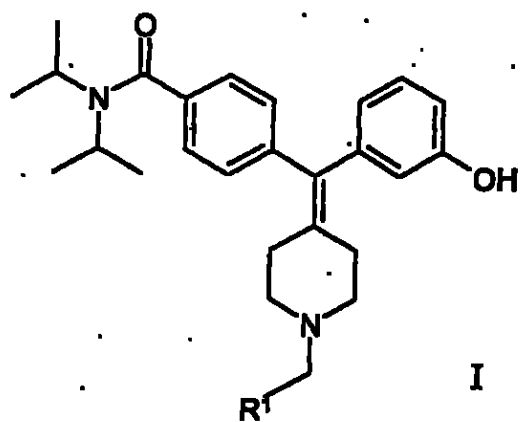
Por consiguiente, el problema subyacente a la presente invención, es encontrar nuevos analgésicos que posean efectos analgésicos mejorados y también con un perfil mejorado de efectos laterales sobre los actuales agonistas- μ , como también, que posean una eficacia sistémica mejorada.

Los analgésicos que se han identificado y que existen en la técnica anterior presentan muchas desventajas, ya que experimentan farmacocinéticas pobres y no son analgésicos cuando son administrados por rutas sistémicas. También se ha documentado que los compuestos preferidos como agonistas δ , descritos en la técnica anterior, muestran efectos convulsivos significantes cuando se administran de manera sistémica.

Ahora, hemos encontrado ciertos compuestos que muestran sorprendentes propiedades mejoradas, esto es, potencia de agonista δ , potencia in vivo, farmacocinética, biodisponibilidad, estabilidad in vitro y/o baja toxicidad.

Resumen de la Invención

Los novedosos compuestos de acuerdo con la presente invención se definen por la fórmula I



en donde

R^1 se selecciona de cualquiera de

(i) fenilo;



(ii) piridinilo



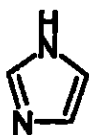
(iii) tienilo



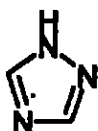
(iv) furanilo



(v) imidazolilo



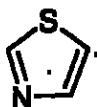
(vi) triazolilo



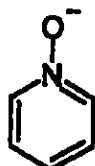
(vii) pirrolilo



(viii) tiazolilo



(ix) piridil-N-óxido



donde cada anillo fenílico R^1 y anillo heteroarómico R^1 puede ser de manera opcional e independientemente además sustituido por 1,2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, NO_2 , CF_3 , alcoxilo C_1-C_6 , cloro, flúor, bromo y yodo. Las sustituciones sobre el anillo fenílico o sobre el anillo heteroarómico pueden tener lugar en cualquier posición sobre dichos sistemas de anillo;

Una realización adicional de la presente invención, es un compuesto de acuerdo con la figura I en donde R^1 es como se definió anteriormente y cada anillo fenílico R^1 y anillo heteroaromático R^1 puede ser de manera independiente sustituido adicionalmente por un grupo metilo.

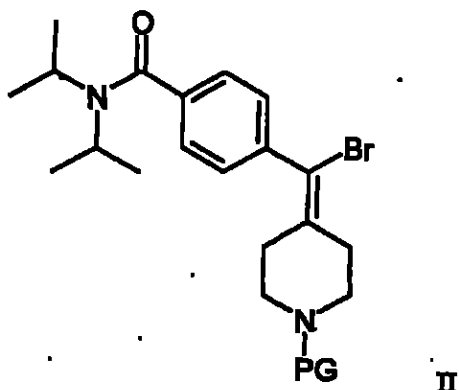
Un realización adicional de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la figura I en donde R^1 es fenilo, pirrolilo, piridinilo, tienilo o furanilo, opcionalmente con 1 ó 2 de los sustituyentes preferidos sobre el anillo fenílico R^1 o heteroaromático R^1 .

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

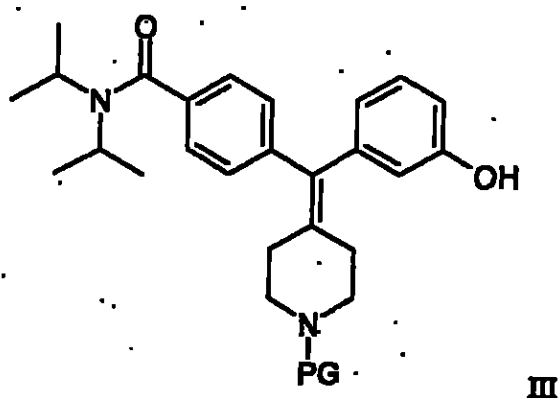
Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la figura I en donde R^1 es tienilo o furanilo, opcionalmente con 1 ó 2 de los sustituyentes preferidos, sobre el anillo heteroaromático R^1 .

Cuando el anillo fenílico R^1 y el(los) anillo(s) aromático(s) R^1 es(están) sustituido(s), los sustituyentes preferidos son seleccionados de manera independiente de cualquiera de: CF_3 , metilo, yodo, bromo, flúor y cloro.

La reacción del paso A en el esquema 2, *vide infra*, se realiza mediante la reacción de un compuesto intermediario de la fórmula general II



en donde PG es un grupo protector de uretano tal como Boc o CBZ o un grupo protector de bencilo o bencilo sustituido, tal como 2,4-dimetoxibencilo con ácido 3-hidroxifenilbórico. Utilizando un catalizador de paladio, por ejemplo $\text{Pd(PPh}_3)_4$, en presencia de una base, por ejemplo Na_2CO_3 ; para proporcionar los compuestos de la fórmula general III,



el cual, es subsecuentemente desprotegido, bajo condiciones estándar y alquilado bajo condiciones reductivas con un compuesto de la fórmula general $\text{R}^1\text{-CHO}$ para proporcionar compuestos de la fórmula general I.

Los novedosos compuestos de la presente invención son útiles en terapia, en especial para el tratamiento de varias condiciones de dolor tales como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor causado por cáncer, dolor causado por artritis reumatoidea, migraña, dolor visceral, etc. Sin embargo, esta lista no se debe interpretar como una lista exhaustiva.

Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, en especial para trastornos autoinmunes, tales como artritis; por injerto de piel, trasplante de órganos y necesidades quirúrgicas similares, por enfermedades del colágeno, alergias varias; para uso como agentes antitumorales y como agentes antivirales.

Los compuestos de la invención son útiles en estados de enfermedad donde está presente o implicada la degeneración o disfunción de receptores opioides en tal modelo. Esto puede involucrar el uso de versiones isotópicamente marcadas de los compuestos de la invención en técnicas de diagnóstico y aplicaciones de imagen tal como tomografía de emisión positrónica (PET)

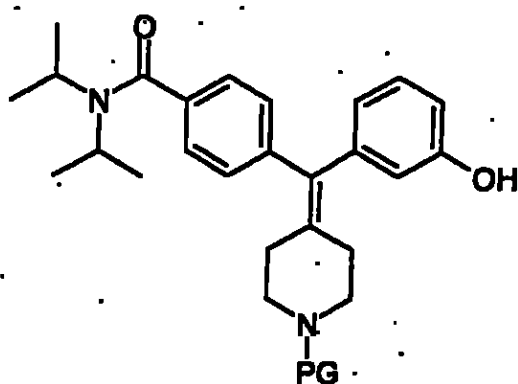
Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de diarrea, depresión, ansiedad y trastornos relacionados con estrés tal como desórdenes de estrés postraumático, trastornos de pánico, desorden de ansiedad generalizada, fobia social y trastornos de obsesión compulsiva; además, incontinencia urinaria, varias enfermedades mentales, tos; edema pulmonar, varias enfermedades gastrointestinales como por ejemplo: constipación, desórdenes funcionales gastrointestinales como Síndrome de Irritación Intestinal, dispepsia disfuncional, enfermedad de Parkinson y otros trastornos motrices; lesión traumática cerebral, derrame cerebral, cardioprotección seguida de infarto del miocardio, lesión espinal, adicción a las drogas, que incluye el tratamiento del alcohol, la nicotina, opiode y otros abusos de drogas y para trastornos del sistema nervioso simpático, por ejemplo hipertensión.

Los compuestos de la invención son útiles como agentes analgésicos para el uso durante la anestesia general y cuidado monitoreado de anestesia. Con frecuencia son utilizadas combinaciones de agentes con propiedades diferentes para lograr un equilibrio en los efectos necesarios para mantener el estado anestésico, por ejemplo amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación. En esta combinación están incluidos anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares y opioides.

Dentro del alcance de la invención, también se encuentra el uso de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la fórmula I anterior, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención es el método para el tratamiento de un sujeto que padece de cualquiera de las condiciones anteriormente discutidas, por medio del cual, se administra una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I anterior, a un paciente necesitado de tal tratamiento.

Un aspecto adicional de la presente invención son los intermediarios de la fórmula general II



III

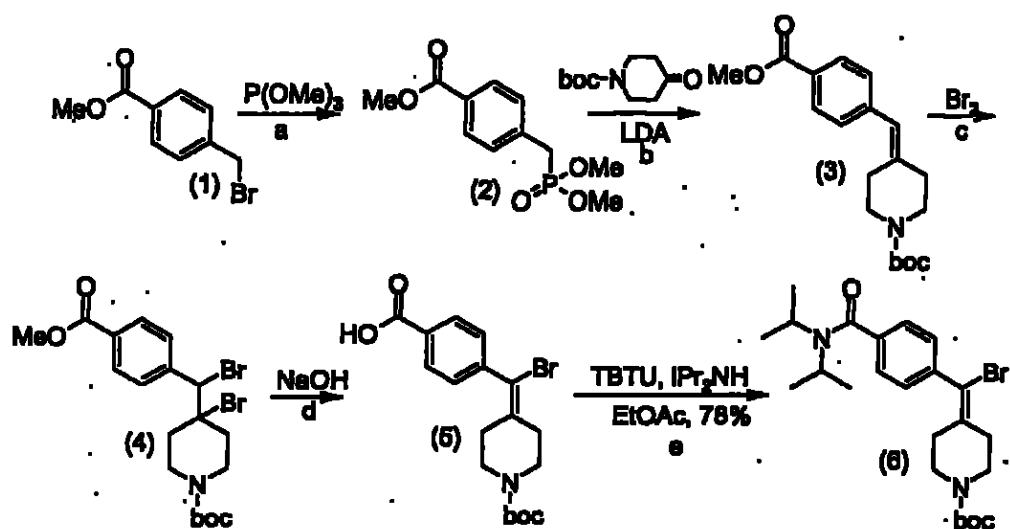
en donde PG es un grupo protector de uretano tal como Boc o CBZ o un grupo protector de bencilo o bencilo sustituido, tal como 2,4-dimetoxibencilo.

Métodos de preparación

EJEMPLOS

La invención se describirá ahora en más detalle mediante los siguientes Ejemplos, los cuales no se deberán interpretar como limitantes de la invención.

Esquema 1: Síntesis del Intermediario bromuro de vinilo 6.



Intermediario 3: éster terc-butílico del ácido 4-(4-metoxycarbonil-benciliden)-piperidin-1-carbóxico

(i) Se colocó a refluxo bajo N_2 por 5 horas, una mezcla del material de partida 1 (11.2 g, 49 mmol) y fosfito de trimetilo (25 mL). Se retiró el exceso de trimetil fosfito por co-distilación con tolueno para proporcionar el compuesto 2 con rendimiento cuantitativo:

56, 59

NMR¹H (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).

Se adicionó gota a gota diisopropilamida de litio (32.7 mL 1.5 M en hexanos, 49 mmol) a -78°C a una solución del compuesto 2 en THF seco (200 mL). La mezcla de reacción entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente previa adición de N-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (9.76 g, 49 mmol en 100 mL de THF seco). Luego de 12 horas, la mezcla de reacción se enfrió con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 300 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía rápida para proporcionar el compuesto 3 como un sólido blanco (5.64 g, 35%):

IR (NaCl) 3424, 2974, 2855, 1718, 1688, 1606, 1427, 1362, 1276 cm⁻¹;

NMR¹H (CDCl₃) δ 1.44 (s, 1H), 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), 6.33 (s, 1H), 7.20 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.94 (d, J=6.7 Hz, 2H); NMR¹³C (CDCl₃) 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: ester terc-butílico del ácido 4-bromo-4-[bromo-(4-metoxycarbonil-fenil)-metil]-piperidin-1-carboxílico

Se adicionó una solución de bromo (2.9 g, 19 mmol) en 30 mL de CH₂Cl₂ a 0°C, a una mezcla del compuesto 3 (5.2 g, 16 mmol) y K₂CO₃ (1.0 g) en diclorometano seco (200 mL). Después de 1.5 horas a temperatura ambiente, la solución se condensó luego de filtrar el K₂CO₃. El residuo fue entonces disuelto en acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua (200 mL), HCl 0.5 M

(200 mL) y salmuera (200 mL) y se secó sobre MgSO_4 . Al retirar los solventes, se proporcionó el producto crudo que se recrystalizó de metanol para proporcionar el compuesto 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 terc-butílico del ácido 4-[bromo-(4-carboxi-fenil)-metilen]-piperidin-1-carboxílico.

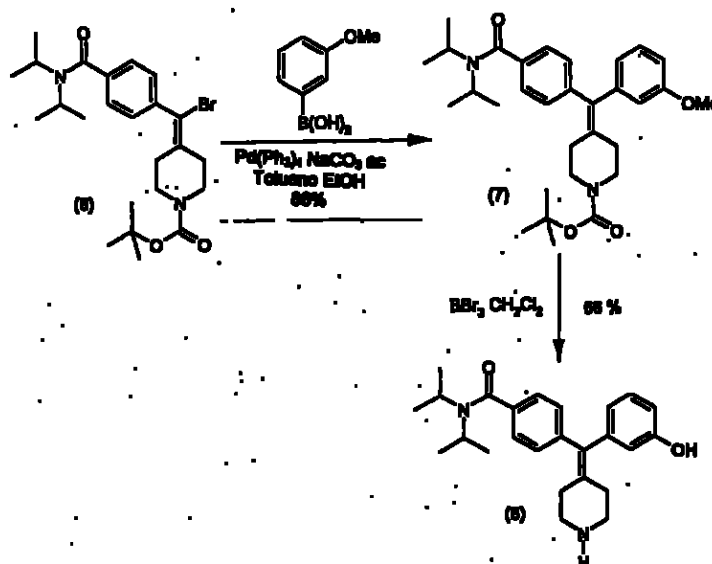
Se calentó a 40°C por 3 horas, una solución del compuesto 4 (5.4 g, 11 mmol) en metanol (300 mL) y NaOH 2.0 M (100 mL). El sólido se recolectó por filtración y se secó durante la noche al vacío. La sal seca se disolvió en 40% de acetonitrilo/agua y se ajustó a pH 2 utilizando HCl concentrado. El producto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

^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 terc-butílico del ácido 4-[bromo-(4-diisopropilcarbamoil-fenil)-metilen]-piperidin-1-carboxílico.

A una suspensión clara del ácido (5) (50.27 g, 0.127 mol, 1.0 equiv.) en acetato de etilo (350ml) a temperatura ambiente, se adicionó 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.). Luego de agitar por dos días, la suspensión resultante blanca y fina, se enfrió mediante la adición de agua (200 ml) y se separaron las dos fases. La fase orgánica combinada se volvió a extraer dos veces con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de HCl 1M (150 ml) y salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para producir un aceite amarillo claro. El producto crudo se recrystalizó en terc-butilmetil éter (300 ml). El filtrado se purificó por cromatografía rápida eluída con 30% de acetato de etilo en hexanos y se recrystalizó en acetato de etilo: mezcla de hexanos. Los productos sólidos blancos se combinaron. (47.28 g, 78%).

Esquema 2: Acople catalizado con paladio y desprotección del Intermediario 8.



Intermediario 7: éster terc-butílico del ácido 4-[1-(4-diisopropilcarbamoil-fenil)-1-(3-metoxi-fenil)-metilen]-piperidin-1-carboxílico.

A una solución de bromuro de vinilo (6) (8.26 g, 17.2 mmol, 1.0 equiv.) en tolueno (130 ml) a temperatura ambiente, se adicionó ácido 3-metoxifenilbórico (3.14 g, 20.7 mmol, 1.2 equiv.) seguido de etanol (27 ml) y carbonato de sodio (solución acuosa 2M, 21.5 ml, 43.0 mmol, 2.5 equiv.). Luego, se purgó el sistema con nitrógeno durante 15 minutos y se adicionó a la mezcla paladio tetraquis(trifenilfosfina) (1.43 g, 1.24 mmol, 0.072 equiv.) y se llevó entonces hasta 90°C. Luego de agitar toda la noche, la reacción se atemperó hasta temperatura ambiente, enfriando con agua (100 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con agua (100 ml) y luego con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida eluída con 50% de acetato de etilo en hexanos (7.5 g, 86 %).

Intermediario 8: 4-[1-(3-hidroxi-fenil)-1-piperidin-4-ilden-metil]-N,N-diisopropil-benzamida.

A una solución del carbamato (7) (5.61 g, 11.05 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (200 ml) a -78°C, se adicionó una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano a -78°C (110.7 ml, 160.7 mmol, 10.0 equiv.). Entonces, la mezcla de reacción se dejó calentar con lentitud hasta temperatura ambiente. Luego de agitar durante la noche, la reacción se enfrió hasta 0°C mediante la adición lenta de metanol. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida, eluída con 15% de acetato de etilo en hexanos. La fracción se concentró y disolvió en una mezcla de solución acuosa de HCl 1M (200 ml) y diclorometano (200 ml) y se

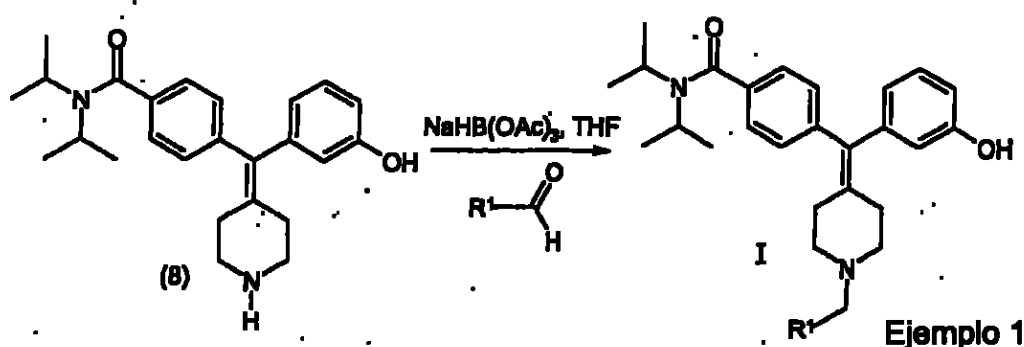
separaron las fases. La fase acuosa se llevó hasta pH=9 mediante la adición de NaOH acuoso 1.0 M y se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml). Las fases orgánicas se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2.88 g del compuesto deseado en forma cristalina (66%).

Una alícuota (320 mg, 0.82 mmol) de la amina protegida (8) se purificó mediante cromatografía rápida eluída con 5% de metanol en diclorometano. La fracción se concentró bajo presión reducida y se diluyó con dietiléter y diclorometano. Se adicionó a esta mezcla solución de HCl 1M en dietiléter (ca. 4 ml, ca. 3.5 equiv.). La mezcla resultante se concentró entonces bajo presión reducida. Los sólidos blancos se trituraron con dietiléter y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto (8) (180 mg).

NMR¹H (400MHz, DMSO) 7.19 (d, J=8.4 Hz, 2H, Ar-H); 7.12 (d, J=8.3 Hz, 2H, Ar-H); 7.08 (d, J=8.3 Hz, 1H, Ar-H); 6.61 (d, J=7.4 Hz, 1H, Ar-H); 6.54 (d, J=7.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.48 (br s, 1H, Ar-H); 3.58 (br s, 2H, NCH); 3.10 (br s, 4H, CH₂); 2.46 (s, 2H, NCH₂); 2.40 (m, 2H, NCH₂); 1.24 (br s, 12H, CH₃)

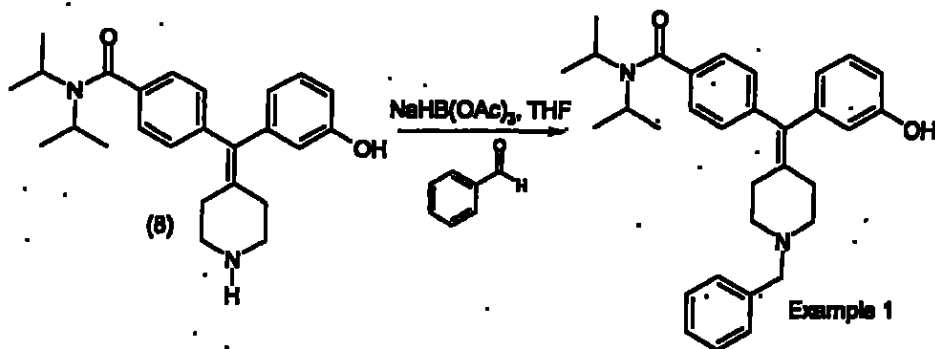
Los Ejemplos 1-12 se sintetizaron seguido el procedimiento sintético general representado a continuación.

Esquema 3: Aminación reductiva del Intermediario 8 para producir compuestos de la presente invención.



La síntesis del Ejemplo 1, a continuación, es típica

Esquema 4: Aminación reductiva del Intermediario 8 con benzaldehído para producir el Ejemplo 1.



Ejemplo 1: 4-[1-(1-bencil-piperidin-4-iliden)-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida

Se adicionó benzaldehído (121 μ l, 1.19 mmol, 1.2 equiv.) a una solución de la amina (390 mg, 0.99 mmol, 1.0 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente. Luego de agitar por 10 minutos se adicionó a la solución triacetoxihidruro de boro y sodio (276 mg, 1.30 mmol, 1.3 equiv.) y después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de diclorometano y 15 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 2M. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 15 ml de salmuera y la fase acuosa formada se volvió a extraer tres veces (3 X 15 ml) con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida eluída con 5% de metanol en diclorometano. La fracción se concentró bajo presión reducida y se diluyó en dietiléter y diclorometano; a esta mezcla se adicionó solución de HCl 1M en dietiléter (4 ml, ca. 3.5 equiv.).

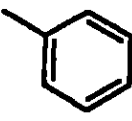
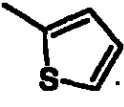
La mezcla resultante se concentró luego bajo presión reducida, los sólidos blancos se trituraron con dietiléter y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del Ejemplo 1 (183 mg, 36%).

Análisis elemental: Encontrado C70.16%, H7.21%, N4.55%;

calculado para $C_{32}H_{38}N_2O_2 \cdot 1.8HCl$ C70.10%, H7.32%, N5.11%

Los ejemplos 2-12 se prepararon de manera análoga. Los datos para los ejemplos 1-10 se encuentran a continuación en la Tabla 1:

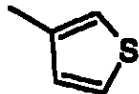
Tabla 1: Datos analíticos para compuestos de la presente invención.

Ej. #	R ¹	Nombre	Datos de NMR (400MHz)
1		4-[1-(1-Bencil-piperidin-4-iliden)-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida	(400MHz, DMSO) 7.55 (m, 2H, Ar-H); 7.44 (m, 3H, Ar-H); 7.23 (m, 2H, Ar-H); 7.15 (m, 3H, Ar-H); 6.65 (d, J=8.0Hz, 1H); 6.57 (d, J=7.6Hz, 1H, Ar-H); 6.49 (s, 1H, Ar-H); 4.30 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.62 (br s, 2H, NCH); 3.38 (m, 2H, CH ₂); 3.02 (m, 2H, CH ₂); 2.50 (m, 4H, NCH ₂); 1.22 (m, 12H, CH ₃)
2		4-[1-(3-hidroxi-fenil)-1-(1-tiofen-2-iliden)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida	(400MHz, DMSO) 7.66 (m, 1H, Ar-H); 7.32 (br s, 1H, Ar-H); 7.16 (m, 2H, Ar-H); 7.09 (m, 4H, Ar-H); 6.64 (dd, J=1.8, 8.4Hz, 1H, Ar-H); 6.54 (d, J=8.4Hz, 1H, Ar-H); 6.46 (m, 1H, Ar-H); 4.52 (m, 2H, NCH ₂ Ar); 3.59 (br s, 2H, NCH); 3.38 (m, 3H, CH ₂); 2.97 (m, 1H,

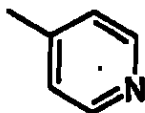
			CH ₂); 2.50 (br s, 4H, NCH ₂); 1.24 (m, 12H, CH ₃)
--	--	--	--

Tabla 1 (continuación): Datos analíticos para compuestos de la presente invención.

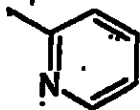
Ej. #	R ¹	Nombre	Datos de NMR (400MHz)
-------	----------------	--------	-----------------------



3		4-[1-(3-hidroxifenil)-1-(1-tiofen-3-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diisopropilbenzamida	(400MHz, DMSO) 7.71 (m, 1H, Ar-H); 7.61 (m, 1H, Ar-H); 7.26 (br s, 1H, Ar-H); 7.20 (d, J=8.4Hz, 2H Ar-H); 7.12 (m, 3H, Ar-H); 6.62 (dd, J=1.9, 7.4Hz, 1H, Ar-H), 6.54 (d, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 6.46 (br s, 1H, Ar-H); 4.27 (br s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.59 (br s, 2H, NCH); 3.38 (m, 3H, CH ₂); 2.94 (m, 2H, CH ₂ , NCH ₂); 2.55 (br s, 3H, NCH ₂); 1.24 (m, 12H, CH ₃)
---	--	---	---

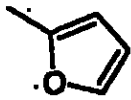


4		4-[1-(3-hidroxifenil)-1-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diisopropilbenzamida	(400MHz, DMSO) 8.82 (m, 2H, Ar-H); 7.98 (br s, 2H, Ar-H); 7.20 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H); 7.10 (m, 3H, Ar-H); 6.62 (d, J=8.4Hz, 1H, Ar-H), 6.54 (d, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 6.47 (m, 1H, Ar-H); 4.45 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.58 (br s, 2H, NCH); 3.40 (m, 2H, CH ₂); 3.03 (br s, 2H, CH ₂); 2.54 (br s, 4H, NCH ₂); 1.18 (br s, 12H, CH ₃)
5		4-[1-(3-hidroxifenil)-1-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diisopropilbenzamida	(400MHz), DMSO) 8.63 (d, J=4.6Hz, 1H, Ar-H); 7.86 (dd, J=2.0, 7.4Hz, 1H, Ar-H); 7.58 ((d, J=7.4 Hz, 1H, Ar-H); 7.44 (dd, J=4.6, 8.4 Hz, 1H, Ar-H); 7.20 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H); 7.08 (m, 3H, Ar-H); 6.62 (dd,



6A
62

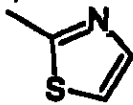
			J=2.8, 7.4Hz, 1H, Ar-H), 6.54 (d, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 6.47 (m, 1H, Ar-H); 4.84 (s, 1H, OH); 4.43 (m, 2H, NCH ₂ Ar); 3.59 (br s, 2H, NCH); 3.26 (br s, 4H, CH ₂); 2.55 (br s, 4H, NCH ₂); 1.22 (br s, 12H, CH ₃)
--	--	--	--

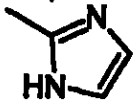


6		4-[1-(1-furan-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida	(400MHz, DMSO) 7.80 (m, 1H, Ar-H); 7.24 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H); 7.15 (m, 3H, Ar-H); 6.71 (m, 1H, Ar-H); 6.65 (d, J=7.2Hz, 1H Ar-H); 6.56 (m, 2H, Ar-H); 6.49 (m, 1H, Ar-H); 4.39 (br s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.61 (br s, 2H, NCH); 3.44 (m, 2H, CH ₂); 2.99 (m, 2H, CH ₂); 2.49 (br s, 4H, NCH ₂); 1.22 (m, 12H, CH ₃)
---	--	--	---

Tabla 1 (continuación): Datos analíticos para compuestos de la presente invención.

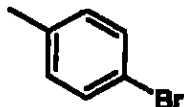
Ej. #	R ¹	Nombre	Datos de NMR (400MHz)
-------	----------------	--------	-----------------------



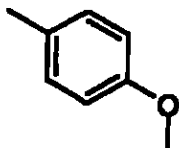
7		4-[1-(3-hidroxi-fenil)-1-(1-tiazol-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida	(400MHz, DMSO) 7.97 (m, 1H, Ar-H); 7.93 (m, 1H, Ar-H); 7.24 (d, J=7.6Hz, 2H, Ar-H); 7.19 (m, 3H, Ar-H); 6.65 (m, 1H, Ar-H); 6.57 (d, J=7.6Hz, 1H Ar-H); 6.49 (s, 1H, Ar-H); 4.72 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.50 (br s, 4H, NCH, CH ₂); 3.15 (br s, 2H, CH ₂); 2.53 (br s, 4H, NCH ₂); 1.20 (br s, 12H, CH ₃)
8		4-[1-(3-hidroxi-fenil)-1-[1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-iliden]-metil]-N,N-diisopropil-	(400MHz, DMSO) 7.69 (s, 2H, Ar-H); 7.23 (d, J=8.0 Hz, 2H, Ar-H); 7.14 (m, 3H, Ar-H); 6.66 (d, J=7.6Hz, 1H); 6.58 (d, J=7.6Hz, 1H, Ar-H); 6.49 (s, 1H, Ar-H); 4.46 (br s, 2H,

65

		benzamida	NCH ₂ Ar); 3.58 (br s, 2H, NCH, CH ₂); 3.20 (br s, 4H, CH ₂); 2.55 (br s, 4H, NCH ₂); 1.02 (br s, 12H, CH ₃)
--	--	-----------	---



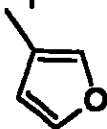
9		4-[1-[1-(4-bromobencil)-piperidin-4-ilidene]-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida	(400MHz), DMSO) 7.66 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H); 7.51 (d, J=8.0Hz, 2H, Ar-H); 7.22 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H); 7.15 (m, 3H, Ar-H); 6.65 (d, J=8.4Hz, 1H); 6.57 (d, J=7.2Hz, 1H, Ar-H), 6.49 (s, 1H, Ar-H); 4.29 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.58 (br s, 2H, NCH); 3.36 (m, 2H, CH ₂); 3.00 (m, 2H, CH ₂); 2.49 (m, 4H, NCH ₂); 1.17 (br s, 12H, CH ₃)
---	--	---	---



10		4-[1-[1-(4-metoxibencil)-piperidin-4-ilidene]-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida	(400MHz), DMSO) 7.44 (d, J=8.0Hz, 2H, Ar-H); 7.23 (d, J=8.0Hz, 2H, Ar-H); 7.15 (m, 3H, Ar-H); 6.99 (d, J=8.8Hz, 2H, Ar-H); 6.65 (d, J=8.0Hz, 1H); 6.57 (d, J=7.6Hz, 1H, Ar-H), 6.49 (s, 1H, Ar-H); 4.23 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.76 (s, 3H, OMe); 3.58 (br s, 2H, NCH); 3.38 (m, 2H, CH ₂); 2.99 (m, 2H, CH ₂); 2.55 (br s, 4H, NCH ₂); 1.15 (br s, 12H, CH ₃)
----	--	--	---

Tabla 1 (continuación): Datos analíticos para compuestos de la presente invención.

Ej. #	R ¹	Nombre	Datos de NMR (400MHz)
11		4-[1-(1-furan-3-ilmetil-piperidin-4-iliden)-1-(3-hidroxi-	(400MHz), DMSO) 7.81 (s, 1H, Ar-H); 7.71 (s, 1H, Ar-H); 7.20 (d, J=7.4Hz, 2H, Ar-H); 7.10 (m,



669

		fenil)-metil]-N,N-diisopropilbenzamida	3H, Ar-H); 6.69 (s, 1H, Ar-H); 6.62 (dd, J=1.9, 8.4Hz, 1H, Ar-H); 6.54 (d, J=8.4Hz, 1H, Ar-H); 4.13 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.59 (br s, 2H, NCH); 3.37 (br s, 2H, CH ₂); 2.92 (m, 2H, CH ₂); 2.49 (br s, 4H, NCH ₂); 1.22 (br s, 12H, CH ₃)
--	--	--	---



12		4-[1-(1-pirrol-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropilbenzamida	(400MHz, CD ₃ OD) 1.13 (br s, 6H, CH ₃); 1.48 (br s, 6H, CH ₃); 2.40-2.50 (m, 2H, CH ₂); 2.70-2.81 (m, 2H, CH ₂); 2.94-3.00 (m, 2H, CH ₂); 3.46-3.50 (m, 2H, CH ₂); 3.62 (br s, 1H, NCH); 3.83 (br s, 1H, NCH); 6.31-6.15 (m, 1H, Ar-H); 6.32-6.34 (m, 1H, Ar-H); 6.50-6.52 (m, 1H, Ar-H); 6.58-6.61 (m, 1H, Ar-H); 6.65-6.68 (m, 1H, Ar-H); 6.85-6.86 (m, 1H, Ar-H); 7.12 (t, J=8Hz, 1H, Ar-H); 7.19-7.28 (m, 4H, Ar-H)
----	--	--	---

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos novedosos de acuerdo con la presente invención, se pueden administrar por vía oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por medio de inyección dentro de las articulaciones.

La ruta de administración preferida es la oral, intravenosa o intramuscular.

La dosis dependerá de la ruta de administración la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso del paciente y otros factores considerados usualmente por el

médico que atiende, cuando se determina el régimen y nivel de dosis más apropiado para un paciente en particular.

Las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, se preparan con portadores inertes farmacéuticamente aceptables que pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, pequeñas cápsulas redondas tipo wafer(*cachets* en inglés) y supositorios.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, las cuales también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensibles, sustancias aglutinantes o agentes desintegradores de tabletas. También, el portador sólido puede ser un material encapsulado.

El portador en polvo puede ser un sólido dividido finamente, que está en una mezcla con el componente activo también finamente dividido. En tabletas, el componente activo se mezcla con el portador, que posee propiedades necesarias de aglutinación, en proporciones adecuadas y que se compactan en la forma y medida deseada.

Para preparar composiciones en supositorios, primero se derrite una cera de baja fusión tal como una mezcla de ácidos glicéridos grasos y mantequilla de cacao y luego se dispersa por ejemplo agitando el ingrediente activo. Después, la mezcla homogénea derretida se vierte 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, carboximetil celulosa sódica, cera de baja fusión, mantequilla de cacao y similares.

Las sales incluyen, pero no se limitan, a sales farmacéuticamente aceptables, ejemplos de éstas sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la presente invención incluyen: acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, acetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glucaptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, isotionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandalato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, polygalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, trietiodida, benzatina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaina, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc.

Ejemplos de sales no aceptables farmacéuticamente dentro del alcance de la presente invención incluyen: yodohidrato, perclorato, tetrafluoroborato. Las sales no aceptables farmacéuticamente se pueden usar debido a sus beneficiosas propiedades físicas y/o químicas, tal como la cristalización.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son clorhidratos, sulfatos y bitartratos y en particular se prefieren las sales de clorhidrato y sulfato.



El término composición, tiene el propósito de incluir la formulación del componente activo con el material encapsulante como un portador que proporciona una cápsula en la cual, el componente activo con o sin otros portadores, es rodeado por un portador que entonces se encuentra en asociación con el componente; de forma similar se incluyen también las pequeñas cápsulas redondas tipo wafer (*cachets* en inglés)

Se pueden utilizar tabletas, polvos, pequeñas cápsulas redondas tipo wafer (*cachets* en inglés) y cápsulas como formas sólidas de dosis adecuadas para la administración oral.

Las composiciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones; se pueden mencionar como un ejemplo de preparaciones líquidas adecuadas, las soluciones de los compuestos activos con agua o con soluciones de agua-propilenglicol para la administración parenteral.

Las soluciones acuosas se pueden preparar como se requieran para la administración oral, mediante la disolución del componente activo en agua y la adición de colorantes, agentes saborizantes, estabilizadores y agentes espesantes adecuados, como se desee. Se pueden realizar suspensiones acuosas para uso oral por dispersión del componente activo finamente dividido en agua, junto con un material viscoso tal como, gomas, resinas, metilcelulosa, carboximetil celulosa sódica, de carácter sintético y otros agentes suspensibles conocidos en el arte la formulación farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas se prefieren en forma de unidad de dosificación. En tal forma, la composición se divide en unidades de dosis que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La unidad de dosificación puede ser una preparación envasada y el envase que contenga cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo: tabletas empacadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La unidad de dosificación también puede ser una cápsula, pequeñas cápsulas redondas tipo wafer (*cachets* en inglés) o en sí misma una tableta; o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas empacadas.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Modelo in vitro

Cultivo celular

A. Se cultivaron células humanas 293S que expresan receptores clonados μ , δ y κ humanos, resistentes a neomicina, en una suspensión a 37°C y con 5% de CO₂ en frascos agitadores que contenían DMEM 10% FBS libre de calcio, BCS 5%, Pluronic F-68 0.1% y 600 μ g/ml de geneticina.

B. Se pesaron los cerebros de ratón y rata, se enjuagaron con PBS enfriado en hielo, que contenía EDTA 2.5mM, pH 7.4. Los cerebros se colocaron en solución amortiguadora de lisis enfriada en hielo, que contenía Tris 50 mM, pH 7.0, EDTA 2.5mM, con fluoruro de fenilmetilsulfonilo adicionado momento previo al uso a una concentración 0.5mM a partir de una solución de reserva de 0.5M en DMSO:etanol y se homogenizaron con un politrón durante 15 segundos para el cerebro del ratón o 30 segundos para el cerebro de rata.

Preparación de las membranas

Las células se granularon y se resuspendieron en solución amortiguadora de lisis que contenía (Tris 50 mM, pH 7.0, EDTA 2.5 mM, con PMSF que se adiciona en el momento previo al uso a una concentración 0.5 mM a partir de una solución de reserva 0.1M en etanol), se incubó sobre hielo por 15 minutos, luego se homogenizó con un politrón durante 30 segundos. Se centrífugo la suspensión a 1000g (máx) por 10 minutos a 4°C. Se guardó el sobrenadante en hielo, las células granuladas se resuspendieron y centrifugaron como se mencionó anteriormente. Se combinaron los sobrenadantes de ambas centrifugadas y se centrífugo a 46,000g (máx) por 30 minutos. Las células granuladas se resuspendieron en solución amortiguadora Tris fría (Tris 50 mM/Cl, pH 7.0) y de nuevo se centrifugó. Finalmente, las células granuladas, se resuspendieron en solución amortiguadora de membrana (Tris 50 mM, sucrosa 0.32 M, pH 7.0) y se depositaron alícuotas de 1 ml en tubos de polipropileno, se congelaron en hielo seco/etanol hasta su uso, y se almacenaron a -70°C. Las concentraciones de proteína se determinaron mediante un ensayo de Lowrey modificado con SDS.

Ensayos de Unión

Las membranas se descongelaron hasta 37°C, enfriadas en hielo y se pasaron tres veces a través de una aguja de calibre 25, se diluyeron en solución de enlace que contenía Tris 50mM, MgCl 3mM, BSA 1 mg/ml (sigma A-7888), pH 7.4, que se almacenó a 4°C luego de filtrar a través de un filtro de 0.22m y al cual se había adicionado recientemente aprotinina 5µg/ml, bestatina 10µM, diprotina A 10µM, no DTT. Se tomaron alícuotas de 100µl y se adicionaron a tubos de polipropileno (12X75 mm) fríos, que contenían 100µl del radioligando

apropiado y 100µl del compuesto de prueba a varias concentraciones. Se determinó la unión total (TB) y la unión no específica (NS) en ausencia y presencia de naloxona 10µM, respectivamente. Los tubos se agitaron en remolino y se incubaron a 25°C por 60-75 minutos, luego de dicho tiempo, los contenidos se filtraron de manera rápida al vacío y se lavaron aproximadamente con 12 ml/tubo de solución amortiguadora helada (Tris 50 mM, pH 7.0, MgCl 3mM) a través de filtros GF/B (Whatman) remojados al menos 2 horas antes en solución de polietilenimina al 0.1%. Se midió la radioactividad (dpm) retenida sobre los filtros con un contador beta luego de haber remojado los filtros en miniviales que contenían 6-7 ml de fluido de centelleo, por lo menos 12 horas. Si el ensayo se realiza en cajas de 96 pozos profundos, la filtración se hace sobre unifiltros remojados con PEI para cajas de 96 pozos, que se lavan 3 veces con 1 ml de solución amortiguadora de lavado y se secan en un horno a 55°C durante 2 horas. Las cajas de filtros se contaron en un TopCount (Packard) luego de la adición de 50µl de fluido de centelleo MS-20/pozo.

Ensayos Funcionales

Se midió la actividad agonista de los compuestos, por determinación del grado al cual, los complejos compuestos-receptor activaron la unión de GTP a proteínas G a la cual los receptores estaban acoplados. En el ensayo de unión GTP, se combina la GTP[γ]³⁵S con los compuestos de prueba y las membranas de células HEK-293S que expresan los receptores clonados opioides de humano o de cerebros homogenizados de rata y ratón. Los agonistas estimulan la unión GTP[γ]³⁵S en estas membranas. Los valores de EC₅₀ y E_{max} de los compuestos se determinaron a partir de curvas dosis-respuesta. Se realizaron

desplazamientos conocidos de curva dosis-respuesta para un antagonista naltrindol delta para verificar que la actividad agonista fuese mediada a través de receptores delta.

Procedimiento para GTP cerebral de rata

Las membranas cerebrales de rata se descongelaron hasta 37°C y se pasaron 3 veces a través de una aguja punta roma de calibre 25; se diluyeron en la solución enlazante GTP γ S (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 5 mM, pH 7.4 y recién añadido: DTT 1 mM y BSA 0.1%), al final se adicionó GDP 120 μ M a las diluciones de membranas. Se evaluaron la EC₅₀ y E_{max} de los compuestos a partir de 10 puntos en curvas dosis-respuesta hechas en 300 μ l con la cantidad adecuada de proteína de membrana (20 μ g/pozo) y 100000-130000 dpm de GTP γ ³⁵S por pozo (0.11-0.14 nM). Se determinó la unión basal y máxima estimulada en ausencia y presencia de SNC-80, 3 μ M.

Análisis de datos

La unión específica (SB) se calculó como TB-NS y la SB en presencia de varios compuestos de prueba, se expresó como porcentaje del SB de control. Se calcularon los valores de IC₅₀ y coeficientes de Hill (n_H) para los ligandos, que desplazan específicamente el radioligando unido, a partir de diagramas de unidades logarítmicas, o programas adecuados de curvas tales como: Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot o ReceptorFit. Los valores para K_i se calcularon a partir de la ecuación de Cheng-Prussoff y los promedios $\pm$ el valor S.E.M de IC₅₀, K_i y n_H se reportan para los ligandos probados en al menos tres curvas de

Handwritten marks in the top right corner.

desplazamiento. La actividad biológica de los compuestos de la presente invención se indican en la Tabla 2.

Tabla 2: Datos biológicos.

Ej. #	HDELTA (nM)			CEREBRO DE RATA (nM)		CEREBRO DE RATÓN (nM)	
	IC ₅₀	EC ₅₀	%EMax	EC ₅₀	%EMax	EC ₅₀	%EMax
1-11	0.36-1.45	0.26-0.91,	91-97	0.85-7.28	95-170	0.88-6.28	96-163

Experimentos de saturación del receptor

Los valores de K_d del radioligando, se determinaron mediante la realización de ensayos de unión de membranas celulares con radioligandos apropiados en un rango de concentración desde 0.2 hasta 5 veces el valor de K_d (hasta 10 veces, si era viable la cantidad de radioligando requerido). La unión específica de radioligando se expresó como pmol/mg de proteína de membrana. Los valores de K_d y B_{max} de experimentos individuales, se obtuvieron a partir ajustes no lineales de unión específica (B) versus radioligando libre nM (F) a partir experimentos individuales de acuerdo con el modelo de un sitio de unión.

Determinación de la Alodinia mecánica utilizando la prueba de Von Frey

La prueba se realizó ente las 08:00 y 16:00 horas, utilizando el método descrito por Chaplan y otros (1994). Las ratas se ubicaron en jaulas de Plexiglás® sobre una malla de alambre en el fondo de la jaula, que permite el paso de la pata de la rata, que se dejó habituar por 10-15 minutos. El área de prueba fue la zona media posterior plantar de la pata izquierda, para evitar las zonas carnosas de menor sensibilidad en la pata del animal. La extremidad fue tocada

con una serie de 8 filamentos de Von Frey con rigidez incrementada de manera logarítmica (0.41, 0.69, 1.20, 2.04, 3.63, 5.50, 8.51 y 15.14 gramos, Stoelting, III, E.U). El filamento de von Frey se aplicó desde la parte debajo del piso de la malla, de manera perpendicular hasta la superficie plantar, con suficiente fuerza para producir una leve pandeo contra la pata del animal y que se mantenga aproximadamente de 6 a 8 segundos. Se anota como respuesta positiva si la pata se retrae repentinamente y se considera también como respuesta positiva cuando la pata se retrae inmediatamente en la transferencia del filamento. Cuando las ratas pasean, se considera como una respuesta ambigua y en tales casos el estímulo se repite.

Protocolo de la prueba

Se probaron los animales en el día 1 postoperatorio para el grupo tratado con FCA. El umbral de retracción del 50% se determinó utilizando el método arriba-abajo de Dixon (1980). La prueba se comenzó con el filamento de 2.04 g, en la mitad de las series. Si ascendía o descendía, el estímulo siempre estuvo presente de manera consecutiva. En ausencia de una respuesta de retracción de la pata al capilar seleccionado inicialmente, se presenta un estímulo más fuerte; en el caso de retracción de la pata, se escogía el siguiente estímulo más débil. Para calcular el umbral óptimo mediante este método, se requiere de seis (6) respuestas en la cercana inmediatez del 50% del umbral y el conteo de estas 6 respuestas comienza cuando ocurre el primer cambio en la respuesta, por ejemplo, el umbral fue el primer cruce. En los casos donde el umbral cae fuera del rango de estímulo, se asignaron los valores de 15.14 (sensibilidad normal) o 0.41 (alodinia máxima) respectivamente. Se tabuló el patrón resultante de las respuestas positivas y negativas, utilizando la convención: X=

no retracción; O=Retracción y el umbral de retracción del 50% se interpoló utilizando la fórmula:

$$\text{Umbral 50\% g} = 10^{(X_f + k\delta)} / 10,000$$

Donde X_f = al valor del último capilar de Von Frey utilizado (unidades logarítmicas); k = valor tabular (a partir de Chaplan y otros.(1994)) para el patrón de respuestas positivas/negativas; y δ = a la diferencia de promedio entre estímulos (unidades logarítmicas). Aquí $\delta=0.224$

Los umbrales de von Frey se transformaron en porcentajes de posible efecto máximo (%MPE), de acuerdo con Chaplan y otros. 1994. Se utilizó la siguiente ecuación para calcular el %MPE:

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

Administración de la sustancia de prueba

Previo a la prueba de von Frey, las ratas se inyectaron subcutánea, intraperitoneal, intravenosa u oralmente con la sustancia de prueba, el tiempo entre la administración del compuesto de prueba y el experimento de von Frey, varía según el carácter del compuesto de prueba.

Prueba de contorsión

Cuando se administra ácido acético de manera intraperitoneal, se producen contracciones abdominales en ratones, estas contracciones luego se extienden por el cuerpo del animal en un patrón típico. Cuando los fármacos analgésicos se administran, se describen movimientos observados con menos frecuencia y el fármaco se selecciona como un buen candidato potencial. Se considera

como un completo y típico acto reflejo de contorsión únicamente cuando se presentan los siguientes elementos: cuando el animal no está en movimiento, cuando el lomo del animal está ligeramente hundido, cuando el aspecto plantar de *ambas* patas es observable. En este ensayo, los compuestos de la presente invención demostraron inhibición significativa de la respuesta de contorsión luego de la dosis oral de 1-100 $\mu\text{mol/Kg}$.

(I) Preparación de soluciones

Ácido acético (AcOH): Se adicionó 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 0.6% de AcOH. La solución se mezcló entonces en remolino y preparada para inyectar.

Compuesto (fármaco): Cada compuesto se preparó y disolvió en el vehículo más adecuado, de acuerdo con los procedimientos estándares.

(II) Administración de soluciones

Los compuestos (fármacos) se administraron oral, intraperitoneal (i. p.), subcutánea (s.c.) o intravenosamente (i.v.) a 10 ml/kg, (al tener en cuenta el promedio del peso corporal del ratón); 20, 30 ó 40 minutos, (de acuerdo a la clase de compuesto y sus características), previo a la prueba. Se administra un volumen de 5 μL , cuando el compuesto se libera de manera central: intraventricular (i.c.v.) o intratecalmente (i.t.).

El AcOH se administra intraperitonealmente (i. p.) inmediatamente antes de la prueba, en dos sitios a 10 ml/kg, al tener en cuenta el promedio del peso corporal del ratón.

(III) Prueba

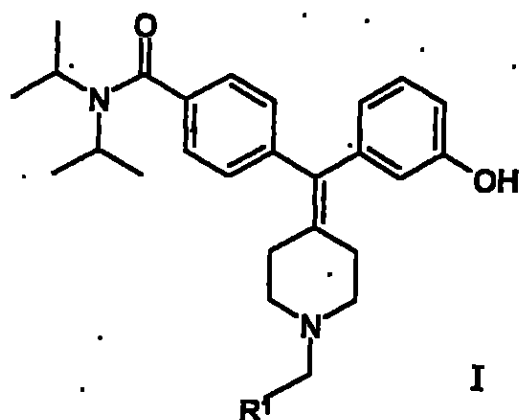
Se observa el animal (ratón) por un período de 20 minutos y el número de veces (reflejo de contorsión), se anota y se compila esta información al final del experimento. El ratón se mantiene en jaulas "cajas de zapatos" individuales en contacto con la cama de paja. Normalmente se observó un total de 4 ratones al mismo tiempo: uno de control y tres con la dosis del fármaco.

Se estableció la eficacia para la ansiedad e indicaciones semejantes a la ansiedad en la prueba de conflicto Geller-Seifter en la rata

Se puede establecer la eficacia para la indicación de trastornos funcionales gastrointestinales por medio del ensayo en ratas descrito por Coutinho SV y otros. en el American Journal of Physiology – Gastrointestinal & Liver Physiology. 282(2):G307-16, febrero de 2002.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde

R¹ se selecciona de cualquiera de

(i) fenilo;



(ii) piridinilo



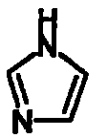
(iii) tienilo



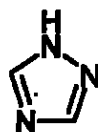
(iv) furanilo



(v) imidazolilo



(vi) triazolilo



(vii) pirrolilo

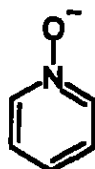


(viii) tiazolilo



, y

(ix) piridil-N-óxido



;

donde cada anillo fenílico R^1 y anillo heteroarómico R^1 puede ser además independientemente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C_1 - C_8 recto o ramificado, NO_2 , CF_3 alcoxilo C_1 - C_6 , cloro, flúor, bromo y yodo, así como las sales del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada anillo fenílico R^1 y anillo heteroaromático R^1 puede ser de manera independiente sustituido además por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de metilo, CF_3 , cloro, flúor, bromo y yodo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada anillo fenílico R^1 y anillo heteroaromático R^1 puede ser además de manera independiente sustituido por un grupo metilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo, pirrolilo, piridinilo, tienilo o furanilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de cualquiera de:

4-[1-(1-bencil-piperidin-4-iliden)-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida;

4-[1-(3-hidroxi-fenil)-1-(1-tiofen-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida;

4-[1-(3-hidroxi-fenil)-1-(1-tiofen-3-ilmetil-piperidin-4-iliden)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida;

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

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

4-[1-(1-furan-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida;

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

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

4-[1-[1-(4-bromo-bencil)-piperidin-4-iliden]-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida;

4-[1-(1-pirrol-2-ilmetil-piperidin-4-iliden)-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida;

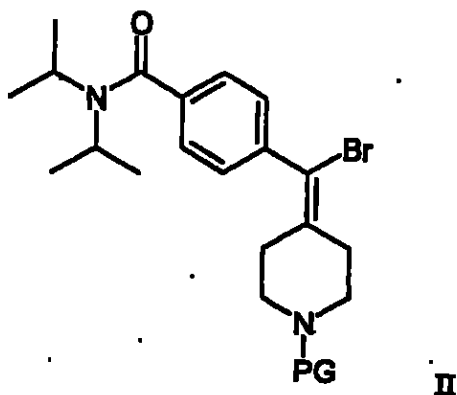
4-[1-[1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-iliden]-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida; y

4-[1-(1-furan-3-ilmetil-piperidin-4-iliden)-1-(3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida;

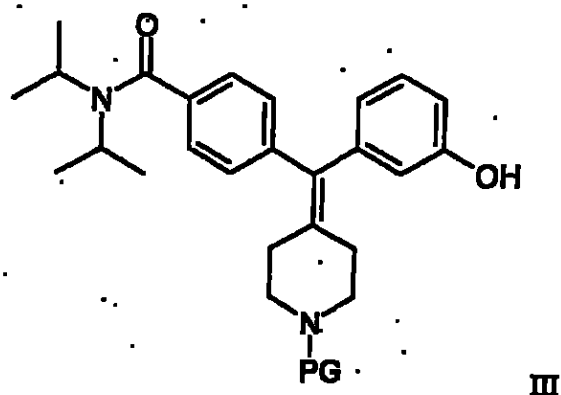
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en forma de sus sales de: clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, tartrato, ditrifluoroacetato o citrato.

7. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende la reacción de:

A) la reacción de un compuesto de fórmula general II



en donde PG es un grupo protector de uretano tal como Boc o CBZ o un grupo protector de bencilo o bencilo sustituido, tal como 2,4-dimetoxibencilo, con ácido 3-hidroxifenilbórico. Utilizando un catalizador de paladio, por ejemplo $\text{Pd(PPh}_3)_4$, en presencia de una base, por ejemplo Na_2CO_3 ; para proporcionar los compuestos de la fórmula general III,



el cual es subsecuentemente desprotegido, bajo condiciones estándar y alquilado bajo condiciones reductivas con un compuesto de la fórmula general $\text{R}^1\text{-CHO}$ para proporcionar compuestos de la fórmula general I.

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

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la terapia es el control del dolor.

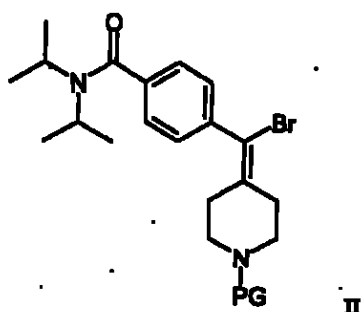
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, como un ingrediente activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de la formula I, de acuerdo con la reivindicación 1, útil para la manufactura de un medicamento para el tratamiento del dolor.

12. Un compuesto de la formula I, de acuerdo con la reivindicación 1, útil para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de trastornos funcionales gastrointestinales.

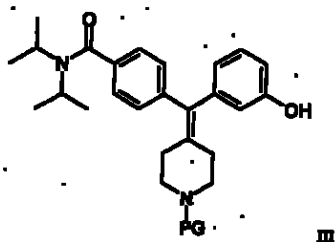
13. Un compuesto de la formula I, de acuerdo con la reivindicación 1, útil para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la ansiedad.

14. Un compuesto de fórmula general II



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

15. Un compuesto de fórmula general III



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

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	0101767-2	
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	-	

80

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

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-8 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-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	0101767-2	
VI-1-3	Country	SE	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

92
89

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 (iv)		an assignment from BROWN, William to ASTRAZENECA AB, dated 01 June 2001 (01.06.2001)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from WALPOLE, Christopher to ASTRAZENECA AB, dated 01 June 2001 (01.06.2001)
VIII-2-1 (ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 10
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 10
- ♦ Descripción de la invención [X] 10
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 10

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

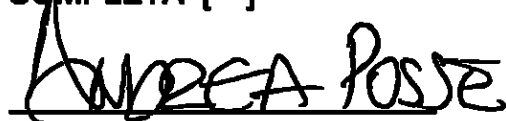
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 12 NOV 2003

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



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N° 0501

ASUNTO:	Radicación N°	03 – 100160
	Solicitud internacional	PCT/SE02/00948
	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. 28-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 ⁴ fue notificado por fijación en lista de fecha 16 ENE 2004

202059