

Q F



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT.

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-100/69

21 EXPEDIENTE N°

54 TÍTULO "DERIVADOS DE 4(FENIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA Y SUS USOS PARA
EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD O DESORDENES GASTROINTESTINALES"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 233/94

71 SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74 REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA
T P 10 784
Código 231

22 BOGOTA,D C 12 NOV 2003

08

PETITORIO



03 100168 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03150169 00090000

Folios: 76

Fecha (H3): 2003-11-12 16:54:12

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NCT 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Södertälje
Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlloco@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.
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlloco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.150.881 TP 10.784

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **BROWN, William; WALPOLE, Christopher y FLOBECK, Niklas.**

Dirección: AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent,
Montreal, Québec H4S 1Z9 y AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje.

Nacionalidad o Domicilio: Canada y Suecia.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/00856

Fecha: 18/05/02

Publicación Internacional No. WO 02/094794 A1

Fecha: 28/11/02

6

Título (54) "DERIVADOS DE 4(FENIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA Y SUS USOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD O DESORDENES GASTROINTESTINALES"

7

Clasificación Internacional (51) C07D 233/94

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE y SE

(32) Fecha

18/05/01 y 15/11/01

(31) Número de Solicitud

0101772-2 y 0103820-7

9

Comprobante de Pago No. 03-79,979

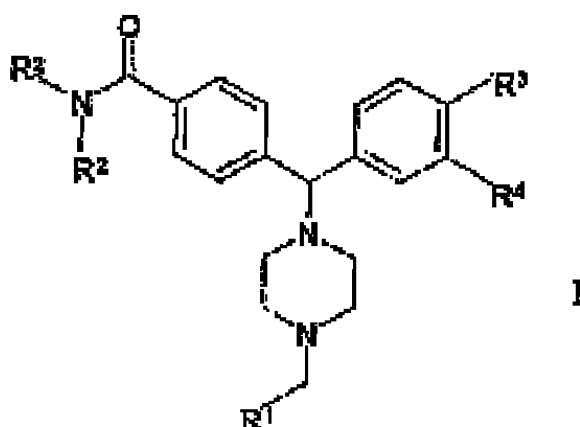
Fecha: Noviembre 4 de 2003

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones (Declaración bajo la Regla 4.17 PCT que acredite el traspaso de dos (2) de los inventores al solicitante)
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Ane Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación con su traducción.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA: [Signature]

C.C. 17.150.081-BG T.P. 10.794

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 62100165 00000000
Fecha: 2003-11-18 16:54:12
Trámite: 811 PAT. PATENT 3TA FASE SOLI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NET : 800178067-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 79,977
FECHA : NOVIEMBRE 1 DE 2003

CONTINGENCIA

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. FOLIO	FECHA PGO	VR. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-8	13591433	04/11/2003	3,304,000.00

CONCEPTOS

CAUS. PERISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-03 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

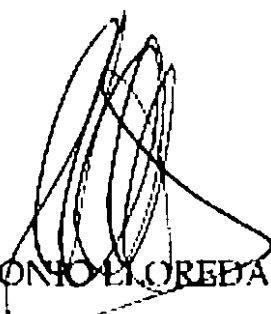
SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personeria 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 Celebioglu**
Coordinador de Trámites

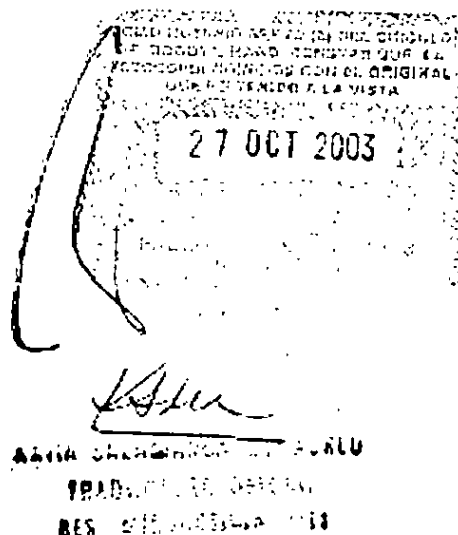
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

Firmado: **(Anne-Marie Bonde)**
Notario Público

Fecha: Agosto 30, 2000

Sello: Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo



CONSULADO DE COLOMBIA

ESTOCOLMO, SUECIA

No. 002886

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

Fecha: 09-01-2000

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

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

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

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

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

En abey firmados AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB,
una sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

8-151 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 6°, nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llevar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, perdonar 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.

Hecho y firmado

The undersigned.

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

of

5-151 85 Södertälje, Sweden

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

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

27 OCT 2003
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

Sonyo Celebidglu, Formalities Coordinator

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A las { } 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 (CORPORATION)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de ESTOCKHOLM

Hoy 30 de Ago. de 2000, compareció
SONYA CELEBIOGLU a quien conozco y de
cuien me consta que firmó el anterior documento, y
cuien debidamente juramentado declaró y dijo que él
es Coordinadora de Formalidades

AB de AstraZeneca
la compañía nombrada en el documento, que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes del Estado de Suecia,
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 {ss
County of STOCKHOLM

On this day of 30 of Aug. 10, 2000,
Came SONYA CELEBIOGLU
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Formalities of ASTRAZENECA AB
Coordinator, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of SWEDEN, United States
of America, domiciled at the City of SÖDERTÄLJE,
County of { }, State of SWEDEN
United States of America, and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

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

Ex officio:

Anne-Marie Bonde
Notary Public

7

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.

COMO NOTIFICADO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, AGRA CONSTATO QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 OCT 2003

PARLO RE

CONSUL DE COLOMBIA

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

002886

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

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

Ama-Nana Bouge, Notario Público
Estocolmo, Suecia

M. Smith

MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	
<u>Siete</u>	dólares US\$ <u>7</u>
Derechos Consulares	
<u>Quince</u>	dólares US\$ <u>15</u>



EL CONSUL DE COLOMBIA

En Estocolmo, Suecia

CERTIFICA:

Que el señor Sonya Celebioglu

quien firma el documento que él ejerce para la
fecha el 2000-09-01
de la Sociedad Heimstaden AB

que existe de conformidad con las leyes de Suecia

según se acordó 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	
<u>Siete</u>	dólares US\$ <u>7</u>
Derechos Consulares	
<u>Cien</u>	dólares US\$ <u>100</u>



RECEIVED
JUL 19 2000
CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO

RECEIVED
JUL 19 2000
CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO

RECEIVED
JUL 19 2000
CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO

RECEIVED
JUL 19 2000
CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO

RECEIVED
JUL 19 2000
CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO

RECEIVED
JUL 19 2000
CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO

RECEIVED
JUL 19 2000
CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO

FORMATO DE DIGITALIZACION RELACION DE ANEXOS



Raymi
Technologies S.A.
Incorporated in Peru

8

Expediente No		No de Unidades	No de Folio
Item			
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: Sin Arte Final			

Folio 8 Tarjeta
Arte Final

Folio 9 Extracto
de Publicación

Folio 10 Tarjeta
Autor

Folio 11 Tarjeta
Temática

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 100374-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 u continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/SE 02/00956	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16 de Mayo de 2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 18 de Mayo de 2001
Solicitante ASTRAZENECA AB et al		

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

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

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

1. Base 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 datos nucleotídico y/o amino-revelada en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

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

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

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

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

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

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

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

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

DERIVADOS DE 4(FENIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA Y SUS USOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD O DESORDENES GASTROINTESTINALES.

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

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

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL.

Solicitud internacional No.
 PCT/SE 02/00956

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

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 14-15

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Ver hoja adicional.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
 porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
 porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

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

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

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

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

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE 02/00956

Las reivindicaciones 14-15 se relacionan con métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/métodos de diagnóstico practicados sobre el cuerpo humano o animal Regla 39.1.(iv). No obstante, se ha llevado a cabo una búsqueda para estas reivindicaciones. La búsqueda se ha basado sobre los efectos alegados de los compuestos/composiciones.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/00956

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7: C07D 233/64, C07D 295/155, C07D 333/20, A61K 31/495, A61K 31/496,
A61P 25/04, A61K 25/22

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7: C07D, A61K

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

SE, DK, FI, NO clases como arriba

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

CIEM ABS DATO

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 9315062 A1 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 5 de Agosto de 1993 (05.08.93)	1-15
PX	WO 0174805 A1 (ASTRAZENECA AB), 11 de Octubre de 2001 (11.10.01)	1-15
X	WO 9723466 A1 (ASTRA PHARMA INC. Y COL), 3 de Julio de 1997 (03.07.97)	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 particular

'I' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no esté en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'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

'T' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de una citación u otra razón especial (según se especifica)

'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

'O' documento que se refiere a una revelación oral, una exhibición u otros medios

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

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

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

17 de Septiembre de 2002

18-09-2002

Nombre y dirección de correo de la ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Fax No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

Solveig Gustavsson/MP
Teléfono No. +46 8 732 25 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

02/09/02

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 02/00956

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9315062 A1	05/08/93	AT	192197 T	15/05/00
		AU	675928 B	27/02/97
		AU	3457393 A	01/09/93
		CA	2129046 A	05/08/93
		DE	69230974 D,T	19/10/00
		EP	0649414 A	26/04/95
		EP	0650536 A,B	03/05/95
		GB	9202238 D	00/00/00
		IL	114582 A	30/10/98
		JP	3109832 B	20/11/00
		JP	7501583 T	16/02/95
		JP	7503247 T	06/04/95
		NZ	246916 A	27/08/96
		US	5492737 A	20/02/96
		US	5574159 A	12/11/96
		US	5658908 A	19/08/97
		US	5681830 A	28/10/97
		US	5854249 A	29/12/98
		US	2002052007 A	02/05/02
		ZA	9300717 A	02/08/94
WO 0174805 A1	11/10/01	AU	4498301 A	15/10/01
		AU	6031600 A	02/01/01
		SE	0001209 D	00/00/00
WO 9723466 A1	03/07/97	AU	715547 B	03/02/00
		AU	1216297 A	17/07/97
		BR	9612204 A	13/07/99
		CN	1209124 A	24/02/99
		CZ	9801768 A	16/09/98
		EE	9800194 A	15/12/98
		EP	0915855 A	19/05/99
		HU	9901304 A	30/08/99
		IL	124996 D	00/00/00
		JP	2000502679 T	07/03/00
		NO	310869 B	10/09/01
		NO	982807 A	19/08/98
		NZ	324887 A	28/01/00
		PL	327403 A	07/12/98
		SE	9504661 D	00/00/00
		SK	82298 A	04/11/98
		TR	9801180 T	00/00/00
		TW	458971 B	00/00/00
		US	6130222 A	10/10/00
		ZA	9610352 A	23/06/97

2002-09-20

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:

Global Intellectual Property
AstraZeneca AB
151 85 SödertäljeDate of mailing
(day/month/year)

18-09-2002

Applicant's or agent's file reference

100374-1 WO

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/SE02/00956

International filing date
(day/month/year)

16-05-2002

Applicant

AstraZeneca AB
et al

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application. (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the international search report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? To the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
 - ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not invited by Chapter II.

Name and mailing address of the ISA/

Patent- och registerstyrelsen

Box 5255

S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. 06-867 72 89

Telex

17076

PATOREG-S

Authorized officer

Maj Stråhle

Telephone No. 06-782 25 00

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 100374-1 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 02/00956	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)-piperazinyl-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 35.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

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

- ☐ as suggested by the applicant.
- ☐ because the applicant failed to suggest a figure.
- ☐ because this figure better characterizes the invention.
- ☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/8802/00956

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)(e) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14-15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See extra sheet.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

20
17
International application No.
PCT/SE02/00956

Claims 14-15 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/00956

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 233/64, C07D 295/155, C07D 333/20, A61K 31/495, A61K 31/496,
A61P 25/04, A61K 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 9315062 A1 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED), 5 August 1993 (05.08.93)	1-15
PK	WO 0174805 A1 (ASTRAZENECA AB), 11 October 2001 (11.10.01)	1-15
X	WO 9723466 A1 (ASTRA PHARMA INC. ET AL), 3 July 1997 (03.07.97)	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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim 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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

17 Sept 2002

18-08-2002

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson/MP

Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

02/09/02

International application No.
PCT/SE 02/00956

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WD 9315062 A1	05/08/93	AT 192197 T	15/05/00
		AU 675928 B	27/02/97
		AU 3457393 A	01/09/93
		CA 2129046 A	05/08/93
		DE 69230974 D,T	19/10/00
		EP 0649414 A	26/04/95
		EP 0650536 A,B	03/05/95
		GB 9202238 D	00/00/00
		IL 104582 A	30/10/98
		JP 3109832 B	20/11/00
		JP 7501583 T	16/02/95
		JP 7503247 T	06/04/96
		NZ 246916 A	27/08/96
		US 5492737 A	20/02/96
		US 5574159 A	12/11/96
		US 5658908 A	19/08/97
		US 5681830 A	28/10/97
		US 5854249 A	29/12/98
		US 2002052007 A	02/05/02
		ZA 9300717 A	02/08/94
WD 0174805 A1	11/10/01	AU 4498301 A	15/10/01
		AU 6031600 A	02/01/01
		SE 0001209 D	00/00/00
WD 9723466 A1	03/07/97	AU 715547 B	03/02/00
		AU 1216297 A	17/07/97
		BR 9612204 A	13/07/99
		CN 1209124 A	24/02/99
		CZ 9801768 A	16/09/98
		EE 9800194 A	15/12/98
		EP 0915855 A	19/05/99
		HU 9901304 A	30/08/99
		IL 124996 D	00/00/00
		JP 2000502679 T	07/03/00
		NO 310869 B	10/09/01
		NO 982807 A	19/08/98
		NZ 324887 A	28/01/00
		PL 327403 A	07/12/98
		SE 9504661 D	00/00/00
		SK 82298 A	04/11/98
		TR 9801180 T	00/00/00
		TW 458971 B	00/00/00
		US 6130222 A	10/10/00
		ZA 9610352 A	23/06/97

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

28 de Noviembre de 2002 (28.11.2002)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 02/094794 A1

(31) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 233/94, 295/155, 333/20, A61K 31/495, 31/496, A61P 25/04, 25/22

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SM02/00956

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

(23) Idioma de registro: Inglés

(24) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0101772-2 Mayo 18 de 2001 (18.05.2001) SE
0103820-7 Noviembre 15 de 2001 (15.11.2001) SE

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): ASTRAZENECA AB¹ [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores: e

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): BROWN, William¹ [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). WALPOLK, Christopher [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). PLOBECK, Niklas¹ [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

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

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GF, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Declaraciones según la Regla 4.17:

- relativa al derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones: AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW; patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasíatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europeo (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- de la calidad de inventor (Regla 4.17(iv)) para Estados Unidos solamente

Publicada:

- 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 recibir modificaciones

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

(54) Título: DERIVADOS DE 4(FENTIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA Y SUS USOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD O DESORDENES GASTROINTESTINALES

(57) Resumen: Los compuestos de fórmula general I R¹ se selecciona entre cualquiera de fenilo, piridinilo, tianilo, furanilo, imidazolido, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo y N-óxido de piridina; R² es independientemente seleccionado de etilo e isopropilo; R³ es independientemente seleccionado de hidrógeno y flúor; R⁴ es independientemente seleccionado de -OH, -NH₂ y -NHSO₂R⁵; y R⁵ es independientemente seleccionado de hidrógeno, -CF₃ y alquilo C₁-C₄ o sales de los mismos o enantiómeros separados y sales de los mismos, donde cada anillo heteroaromático R⁵ puede opcional e independientemente sustituirse adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, NO₂, CF₃, C₁-C₄ alcoxil, cloro, flúor, bromo y yodo. Las sustituciones sobre el anillo heteroaromático pueden tener lugar en cualquier posición sobre dichos sistemas de anillo son reveladas y reivindicadas en la presente solicitud, así como enantiómeros separados de los compuestos y sales y composiciones farmacéuticas que comprenden los nuevos compuestos y sus usos en terapia, en particular en el manejo de dolor, ansiedad y desórdenes gastrointestinales funcionales.

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094794 A1(31) International Patent Classification: C07D 233/94,
394/155, 333/20, A61K 31/495, 31/496, A61P 25/04,
25/22MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE02/00956

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0101772-2 18 May 2001 (18.05.2001) SE
0103830-7 15 November 2001 (15.11.2001) SE

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations: AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BF, 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, LY, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(71) Applicant (for all designated States except US): AstraZeneca 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, Québec H4S 1Z9 (CA);
WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R & D
Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal,
Québec H4S 1Z9 (CA); PROBECK, Niklas [SE/SE]; As-
traZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE)(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

Published:

— with international search report

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

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GU,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) TITLE: 4-(PHENYL-PIPERAZINYL-METHYL) BENZAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR THE TREATMENT
OF PAIN ANXIETY OR GASTROINTESTINAL DISORDERS(57) Abstract: Compounds of general formula I R¹ is selected from any one of phenyl, pyridinyl, thienyl, furanyl, imidazolyl,
pyrolyl, urazole, thiazolyl, and pyridine N-oxide; R² is independently selected from-ethyl and isopropyl; R³ is independently se-
lected from hydrogen and fluoro; R⁴ is independently selected from -OH, -NH₂ and -NHCO₂R⁵; and R⁵ is independently selected
from hydrogen, -CF₃ and C₁-C₄ alkyl, or salts thereof or separate enantiomers and salts thereof; where each R¹ heteroaromatic ring
may optionally and independently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from straight and branched C₁-C₄ alkyl,
NO₂, CF₃, C₁-C₄ alkoxy, chloro, fluoro, bromo, and iodo. The substitutions on the heteroaromatic ring may take place in any position
on said ring systems; are disclosed and claimed in the present application, as well as separate enantiomers of the compounds and
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 02/094794 A1

25
12

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100374-1 WVO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/SE02/00956	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 233/64, 295/155, 333/20, A61K 31/493, 31/496, A61P 25/04, 25/22		
Solicitante AstraZeneca AB et al		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Los 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 27.08.2003	
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE Patent- och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Fax No. 08-667 72 88	Funcionario autorizado Solveig Gustavsson/LÖ Teléfono No. 08-782 25 00	

26
23

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional*

☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente

☐ la descripción:

páginas _____, como originalmente se presentaron

páginas _____, presentadas con la demanda

páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ las reivindicaciones:

páginas _____, como originalmente se presentaron

páginas _____, según se entendieron (junta con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19

páginas _____, presentadas con la demanda

páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ los dibujos:

páginas _____, como originalmente se presentaron

páginas _____, presentadas con la demanda

páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ la secuencia que enumera parte de la descripción:

páginas _____, como originalmente se presentaron

páginas _____, presentadas con la demanda

páginas _____, presentadas con la carta de _____

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

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

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

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

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

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

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

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

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

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

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

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

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

☐ la descripción, páginas _____

☐ las reivindicaciones, Nos. _____

☐ los dibujos, página/fig. _____

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

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

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

27
24

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. 14-15

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 14-15 se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional (especifique):

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

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

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

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

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

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falta 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.

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-13	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-13	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-13	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

D1) WO 9315062 A1

D2) WO 9723466 A1

Los compuestos de las presentes reivindicaciones están incluidos en la fórmula general de las reivindicaciones 1-2 en los documentos D1 y D2.

Sin embargo, ninguno de los compuestos que caen bajo las presentes reivindicaciones han sido ejemplificados en estos documentos.

Por lo tanto, los compuestos así como las composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones 1-13 son considerados novedosos.

Las reivindicaciones 1-13 se relacionan con una selección de compuestos según la fórmula general en D1. Tal selección solamente puede ser considerada patentable si los compuestos novedosos en la presente solicitud de patente presenta en efecto inesperado comparado con los compuestos conocidos en los documentos anteriormente citados.

Tal efecto inesperado no ha sido mostrado.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1-13 carecen de nivel inventivo.

VI. Algunos documentos citados

1. Algunos documentos publicados (Regla 70.10)

Solicitud No. <u>Patente No.</u>	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO 0174805 A1	11/10/01	30/03/01	04/04/00

2. Revelaciones no escritas (Regla 70.9)

<u>Clase de revelación no escrita</u>	Fecha de la revelación no escrita (día/mes/año)	Fecha de la revelación escrita referente a la revelación no escrita (día/mes/año)
---------------------------------------	--	---

PATENT COOPERATION TREATY

30.
DSH
22From 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) 29-08-2003Applicant's or agent's file reference
100374-1 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/SE02/00956	16-05-2002	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 filing requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

CODE	DATE	NTD
ANKOM	01 SEP 2003	GIP8
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

CODE	DATE	NTD
REC'D	SEP 04 2003	GIPUS
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

Name and mailing address of the IPEA/
Patent- och registreringsverket
Box 6066
S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. 08 687 72 88Telex
17878
PATOREG-SAuthorized official
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 100374-1 WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/SE02/00956	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 233/64, 295/155, 333/20, A61K 31/495, 31/496, A61P 25/04, 25/22		
Applicant AstraZeneca AB et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>5</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 27.08.2003
Name and mailing address of the IPEA/EE Patent- och registreringsverket Box 3053 S-102 42 STOCKHOLM Telex 17978 PATORG-S Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer Solveig Gustavsson/EO Telephone No. 08-782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1993)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/00956

32
29

1. 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 statements) under article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

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

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

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

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

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

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

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

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

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/00956

30

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. 14-15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14-15

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/SE02/00956

31

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	1-13	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-13	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

D1) WO 9315062 A1

D2) WO 9723466 A1

The compounds of the present claims are enclosed in the general formula of claims 1-2 in document D1 and D2.

However, no compounds falling under the present claims have been exemplified in these documents.

Thus, the compounds as well as the pharmaceutical compositions according to claims 1-13 are considered to be novel.

Claims 1-13 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.

Therefore, claims 1-13 lack inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/00956

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
NO 0174805 A1	11/10/01	30/03/01	04/04/00

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)

2

**DERIVADOS DE 4(FENIL-PIPERAZINIL-METIL)BENZAMIDA Y SUS USOS
PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD O DESÓRDENES
GASTROINTESTINALES**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula general I R^1 se selecciona entre cualquiera de fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, tiazolilo y N-óxido de piridina; R^2 es independientemente seleccionado de etilo e isopropilo; R^3 es independientemente seleccionado de hidrógeno y flúor; R^4 es independientemente seleccionado de -OH, -NH₂ y -NHSO₂R⁵; y R^5 es independientemente seleccionado de hidrógeno, -CF₃ y alquilo C₁-C₈ o sales de los mismos o enantiómeros separados y sales de los mismos, donde cada anillo heteroaromático R^1 puede opcional e independientemente sustituirse adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, NO₂, CF₃, C₁-C₈, alcoxi, cloro, flúor, bromo y yodo. Las sustituciones sobre el anillo heteroaromático pueden tener lugar en cualquier posición sobre dichos sistemas de anillo son reveladas y reivindicadas en la presente solicitud, así como enantiómeros separados de los compuestos y sales y composiciones farmacéuticas que comprenden los nuevos compuestos y sus usos en terapia, en particular en el manejo de dolor, ansiedad y desórdenes gastrointestinales funcionales.

37
2 30

DERIVADOS DE 4(FENIL-PIPERAZINIL-METIL)BENZAMIDA Y SUS USOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD O DESÓRDENES GASTROINTESTINALES

Campo de la Invención

Esta invención está dirigida a compuestos nuevos, a sus procesos de preparación, usos y composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos nuevos. Los compuestos nuevos son útiles en terapia y en particular para el tratamiento del dolor, la ansiedad y desórdenes gastrointestinales funcionales.

Antecedentes de la Invención

El receptor δ se ha identificado como actor en varias funciones corporales tales como sistemas circulatorio y del dolor. Por consiguiente los ligandos del receptor δ pueden tener un uso potencial como agentes analgésicos, y/o antihipertensivos. Los ligandos del receptor δ también han mostrado poseer actividades inmunomoduladoras.

La identificación de al menos tres poblaciones diferentes de receptores opioides (μ , δ y κ) está ahora bien establecida y las tres se encuentran aparentemente en el sistema nervioso periférico y central de muchas especies incluyendo al hombre. Se ha observado analgesia en diferentes modelos animales cuando se ha activado uno o más de estos receptores.

Con pocas excepciones, los ligandos opioides δ selectivos y actualmente disponibles son de naturaleza peptídica y no son apropiados para administración por vías sistémicas. Un ejemplo de un agonista δ no peptídico es el SNC80 (Bilsky E.J. et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273 (1), pp. 359-388 (1995)). Sin embargo, aún existe la necesidad de agonistas δ selectivos que tengan no solo una selectividad mejorada sino un perfil mejorado de efectos colaterales.

De este modo, el problema fundamental de este invento fue el de encontrar analgésicos nuevos con efectos analgésicos mejorados y además con un perfil

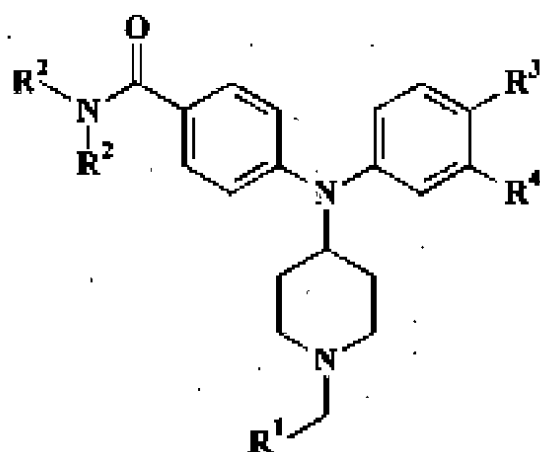
mejorado de efectos colaterales con respecto a los agonistas δ actuales, así como eficacia sistémica mejorada.

Los analgésicos que han sido identificados y que existen en la técnica anterior presentan varias desventajas en cuanto a que sufren de una farmacocinética pobre y no son analgésicos cuando son administrados por vías sistémicas. Además, se ha documentado que los compuestos agonistas δ preferenciales, descritos en la técnica previa, muestran efectos convulsivos significativos cuando son administrados sistémicamente.

Actualmente hemos encontrado ciertos compuestos que muestran propiedades mejoradas sorprendentes, i.e. potencia mejorada del agonista δ , potencia in vivo, farmacocinética, biodisponibilidad, estabilidad in vitro y/o menor toxicidad.

Esquema de la Invención:

Los compuestos nuevos según esta invención se definen según la siguiente fórmula I.



I

En donde,

R¹ es seleccionado de

(i) fenilo



(i) piridinilo



(ii) tienilo



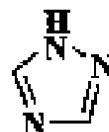
(iv) furanilo



(v) imidazolilo



(vi) triazolilo



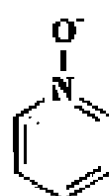
(vii) pirrolilo



(viii) tiazolilo



(ix) piridil-N-oxido



en donde cada anillo heteroaromático R^1 puede opcional e independientemente sustituirse adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alquilo C_1 - C_6 halogenado, NO_2 , CF_3 , alcoxi C_1 - C_6 , cloro, flúor, bromo y yodo;

R^2 es independientemente seleccionado de etilo e isopropilo;

R^3 es independientemente seleccionado de hidrógeno y flúor;

R^4 es independientemente seleccionado de $-OH$, $-NH_2$ y $-NHSO_2R^5$; y

R^5 es independientemente seleccionado de hidrógeno, $-CF_3$, y alquilo C_1-C_6 , con la condición que cuando R^2 es etilo y R^3 es hidrógeno entonces R^4 no puede ser $-OH$.

La sustitución de los anillos heteroaromáticos puede llevarse a cabo en cualquier posición de dichos sistemas de anillos.

Cuando el anillo fenilo R^1 y el(los) anillo(s) heteroaromáticos son sustituidos, los sustituyentes preferidos son seleccionados de cualquiera entre CF_3 , metilo, yodo, bromo, flúor y cloro, de los cuales se prefiere al metilo.

Una realización adicional a esta invención es por consiguiente un compuesto de acuerdo a la Fórmula I en donde R^1 es como se definió anteriormente y cada anillo fenilo R^1 y anillo heteroaromático R^1 puede independientemente ser sustituido además por un grupo metilo;

Una realización adicional a esta invención es un compuesto de acuerdo a la Figura I en donde R^1 es fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo o imidazolilo; R^2 es etilo o isopropilo; R^3 es hidrógeno o flúor; R^4 es $-NH_2$ o $-NHSO_2R^5$; y R^5 es alquilo C_1-C_6 , opcionalmente con 1 o 2 de los sustituyentes preferidos sobre el anillo fenilo R^1 o el anillo heteroaromático R^1 .

Una realización adicional a esta invención es un compuesto de acuerdo a la Figura I en donde R^1 es fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo o imidazolilo; R^2 es etilo o isopropilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es $-NHSO_2R^5$; y R^5 es alquilo C_1-C_6 , opcionalmente con 1 o 2 de los sustituyentes preferidos sobre el anillo fenilo R^1 o el anillo heteroaromático R^1 .

Otras realizaciones de esta invención son compuestos de acuerdo a la figura I, en donde; a) R^1 es fenilo, pirrolilo o furanilo; R^2 es etilo o isopropilo; R^3 es hidrógeno o flúor; y R^4 es $-NH_2$; b) R^1 es tienilo o imidazolilo; R^2 es etilo o

isopropilo; R^3 es hidrógeno o flúor y R^4 es $-NH_2$; c) R^1 es fenilo, pirólilo, furanilo, tienilo o imidazolilo; R^2 es etilo o isopropilo; R^3 es hidrógeno o flúor; R^4 es $-NHSO_2R^5$ y R^6 es alquilo C_1-C_8 ; y d) R^1 es fenilo, pirólilo, furanilo, tienilo o imidazolilo; R^2 es etilo o isopropilo; R^3 es hidrógeno o flúor; R^4 es $-NHSO_2R^5$; y R^6 es alquilo C_1-C_8 , en donde todas las realizaciones de a) a d) pueden sustituirse opcionalmente con 1 o 2 de los sustituyentes preferidos sobre el fenilo R^1 o el anillo heteroaromático R^1 .

Dentro del alcance de la invención también se encuentran enantiómeros separados y sales de los compuestos de la fórmula I, incluyendo sales de enantiómeros. También dentro del alcance de esta invención se encuentran mezclas de enantiómeros separados tales como la mezcla racémica, así como sales de mezclas de enantiómeros separados.

La separación de mezclas racémicas en enantiómeros separados es bien conocida en la técnica y puede llevarse a cabo, por ejemplo, por separación en una columna quiral cromatográfica apropiada. La preparación de sales es bien conocida en la técnica y puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante mezcla de un compuesto de fórmula I en un solvente apropiado, junto con el ácido prótico deseado y aislamiento por medios estándares de la técnica. Las sales de compuestos de la fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables así como sales farmacéuticamente no aceptables.

Los compuestos nuevos de esta invención son útiles en terapia, especialmente para el tratamiento de diferentes condiciones dolorosas tales como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de cáncer, dolor causado por artritis reumatoidea, migraña, dolor abdominal, etc. Sin embargo, esta lista no debe interpretarse como exhaustiva.

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

Los compuestos de esta invención son útiles en estados de enfermedad en donde la degeneración o disfunción de los receptores opioides está presente o

involucrada en este paradigma. Esto puede incluir el uso de versiones marcadas isotópicamente de los compuestos de la invención para técnicas de diagnóstico y aplicaciones de imagen como la Tomografía de Emisión de Positrones (PET).

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la diarrea, depresión, ansiedad y desórdenes relacionados al estrés tales como los desórdenes de estrés post traumático, desórdenes de pánico, desórdenes de ansiedad generalizada, fobia social y desórdenes compulsivos obsesivos; incontinencia urinaria, diferentes enfermedades mentales, los, edema pulmonar, diferentes desórdenes gastrointestinales tales como estreñimiento, desórdenes gastrointestinales funcionales como Síndrome de Intestino Irritable y Dispepsia Funcional, enfermedad de Parkinson y otros desórdenes motrices, daño traumático del cerebro, ataques, cardioprotección seguida de infarto al miocardio, daño vertebral y adicción a drogas, incluyendo tratamiento del alcohol, nicotina, opio y otros abusos de drogas y para desórdenes del sistema nervioso simpático como por ejemplo la hipertensión.

Los compuestos de la invención son útiles como agentes analgésicos para uso durante anestesia general y cuidado de anestesia monitoreada. Las combinaciones de agentes con diferentes propiedades se usan frecuentemente para alcanzar un balance de los efectos necesarios para mantener el estado anestésico (tales como amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). En esta combinación se incluyen los anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares y opioides.

También dentro del alcance de la invención se encuentra el uso de cualquiera de los compuestos según la fórmula I mencionada anteriormente, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

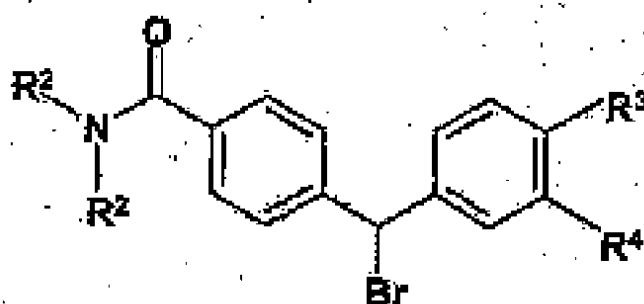
Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento de un sujeto que sufra cualquiera de las condiciones mencionadas previamente, donde una cantidad efectiva de un compuesto según la fórmula I anterior es administrada a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Métodos de Preparación:

Los compuestos de esta invención se pueden preparar usando el siguiente procedimiento general:

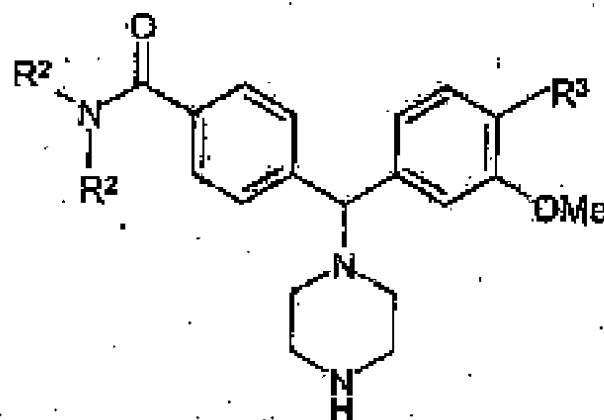
Preparación de fenoles; Ejemplos 1-3

Los compuestos de la fórmula I en donde R⁴ es -OH se preparan por la reacción de un compuesto de la fórmula general II



II

donde R² y R³ son como se definen en la Figura 1 y R⁴ es OMe, con Boc-piperazina en acetonitrilo en presencia de trietilamina bajo condiciones estándar, seguidas por la remoción del grupo de protector Boc bajo condiciones estándar para producir un compuesto de la fórmula III

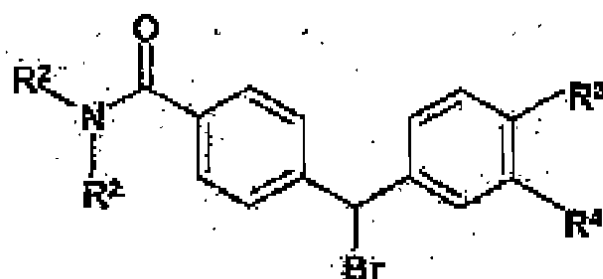


III

que posteriormente es alquilado bajo condiciones reductoras con un compuesto de la fórmula R^1-CHO , seguido por un clivaje del metil éter usando BBr_3 en diclorometano para producir un compuesto de la fórmula I donde R^4 es $-OH$.

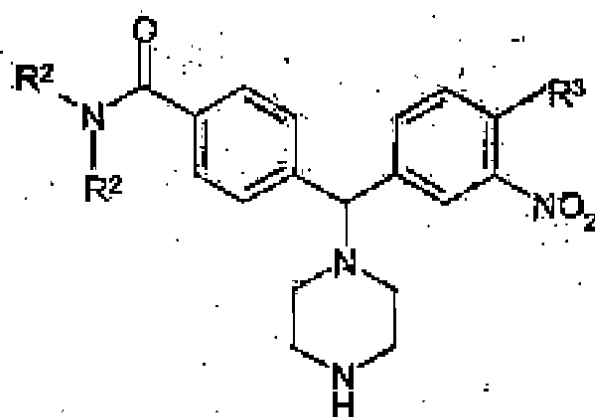
Preparación de Anilinas: Ejemplos 4-6

El compuesto de la fórmula I en donde R^4 es $-NH_2$ se prepara por la reacción de un compuesto de la fórmula general IV.



IV

en donde R^2 y R^3 son como se indica en la figura 1 y R^4 es NO_2 , con Boc-piperazina en acetonitrilo en presencia de trietilamina bajo condiciones estándar, seguida por la remoción del grupo de protector Boc bajo condiciones estándar para producir un compuesto de la fórmula V.



V

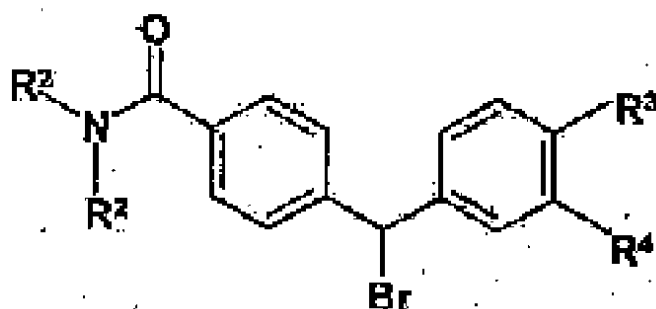
que posteriormente es alquilado bajo condiciones reductoras con un compuesto de la fórmula R^1-CHO , seguido por la reducción del grupo nitro usando

45
42

hidrógeno y paladio sobre carbón para producir un compuesto de la fórmula I en donde R^4 es $-NH_2$.

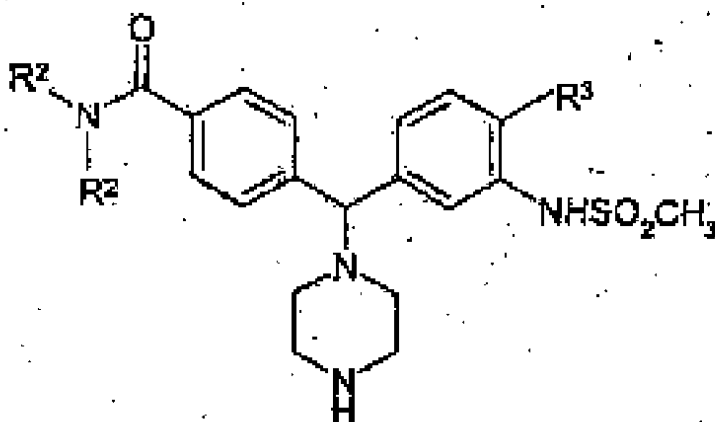
Preparación de Metil Sulfonilidas: Ejemplos 7-8

El compuesto de la fórmula I en donde R^4 es $-NHSO_2R^5$ se prepara por la reacción de un compuesto de la fórmula general VI,



VI

en donde R^2 y R^3 son como se definen en la Reivindicación 1 y R^4 es NO_2 , con Boc-piperazina en acetonitrilo en presencia de trietilamina bajo condiciones estándar, seguida por la reducción del grupo nitró por hidrogenólisis usando paladio sobre carbón como catalizador, metanosulfonilación usando metanosulfonilanhidrido en diclorometano en presencia de trietilamina, y posterior remoción del grupo protector Boc bajo condiciones estándar para producir un compuesto de la fórmula VII.

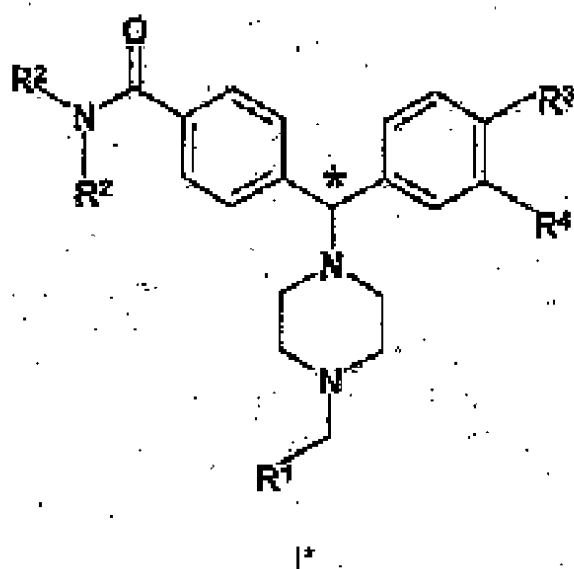


VII

46
A3

que posteriormente es alquilado bajo condiciones reductoras con un compuesto de la fórmula $R^1\text{-CHO}$; seguido por la reducción del grupo nitro usando hidrógeno y paladio sobre carbón para producir un compuesto de la fórmula I donde R^4 es $-\text{NHSO}_2R^5$.

Dentro del alcance de la invención también se encuentran enantiómeros separados y sales de los compuestos de la fórmula I, incluyendo sales de enantiómeros. Los compuestos de la Fórmula I son compuestos quirales, teniendo como centro estereogénico al grupo diárilmetilpiperazina, ver Figura 1* siguiente:



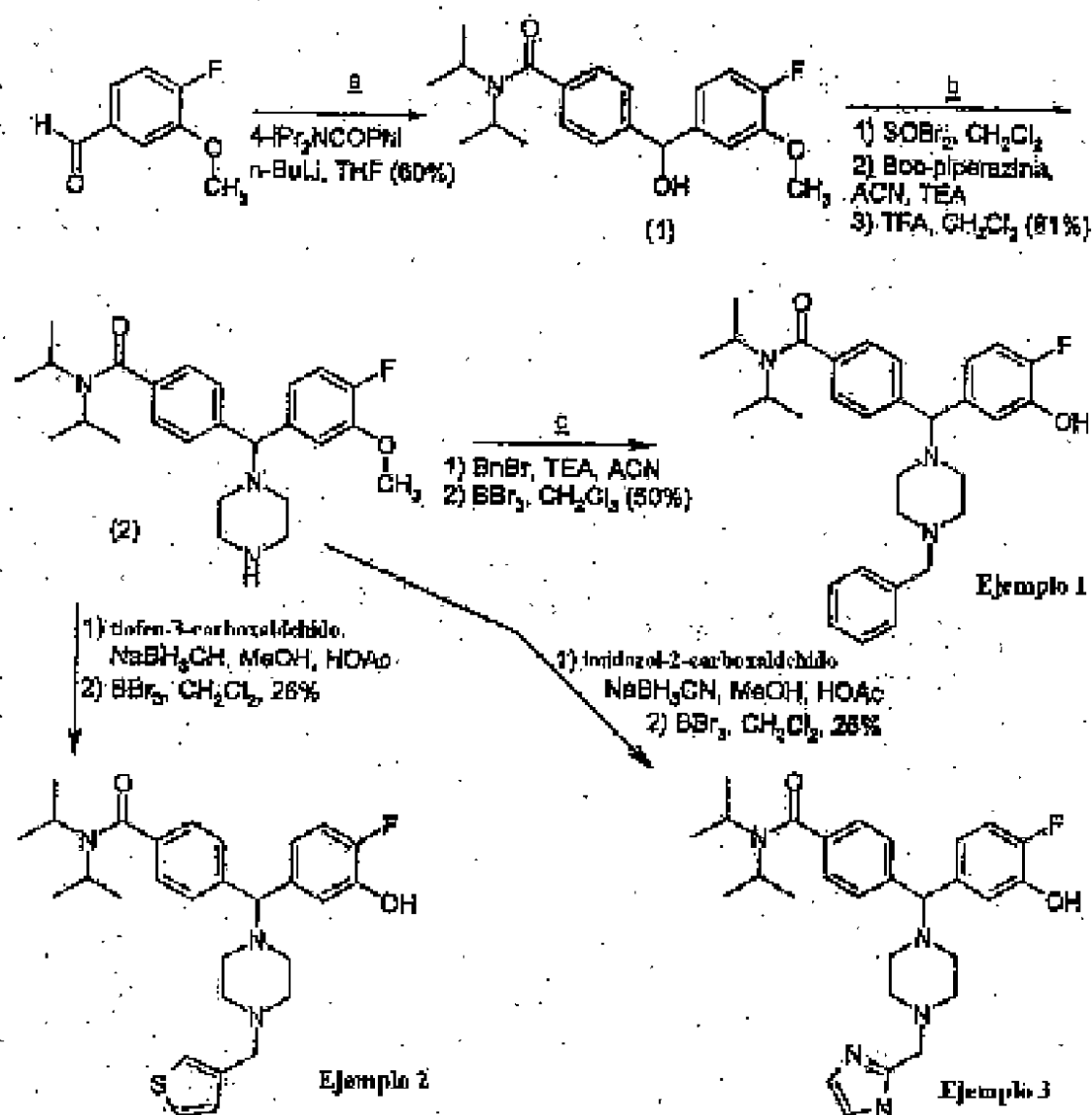
Una realización adicional a esta invención es por consiguiente el enantiómero (-) de un compuesto según la Fórmula I, así como una sal de dicho compuesto.

Una realización adicional a esta invención es por consiguiente el enantiómero (+) de un compuesto según la Fórmula I, así como una sal de dicho compuesto.

EJEMPLOS

A continuación se describirá la invención más detalladamente por medio de los siguientes Ejemplos que no se interpretan como limitación de la invención.

Esquema 1: Preparación de fluoro-fenoles; Ejemplos 1-3



Intermediario 1: 4-[(4-fluor-3-metoxifenil)(hidroxi)metil]-*N,N*-diisopropilbenzamida.

Se disolvió *N,N*-diisopropil-4-yodobenzamida (6.0 g, 18 mmol) en THF (200 mL) y se enfrió a -78°C bajo atmósfera de Nitrógeno. Se adicionó gota a gota *n*-BuLi (14 mL, solución 1.3 M en hexano, 18 mmol) durante 10 minutos de -65 a -78°C . Se adicionó 4-fluor-3-metoxibenzaldehído (2.8 g, 18 mmol) gota a gota disuelto en THF (5 mL). Se adicionó NH_4Cl (acuoso) después de 30 minutos. Después de concentración *in vacuo*, extracción con EtOAc/Agua, secado (MgSO_4) y evaporación de la fase orgánica, el residuo fue purificado por medio de cromatografía sobre sílice (0 -75% EtOAc/heptano) para obtener el producto

13 45

deseado (3.9 g 60%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.0 -1.6 (m, 12H), 2.65 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.4-3.9 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.10 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 7.25, 7.40 (2d, J = 7.5 Hz, 4H).

Intermediario 2: 4-[(4-fluor-3-metoxifenil)(1-piperazini)metil]-N,N-diisopropilbenzamida.

El Intermediario 1 (3.9 g, 11 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 seco (50 mL) y se trató con SOBr_2 (0.88 mL, 11 mmol) de 0 a 25°C durante 30 minutos. La neutralización con $\text{KHCO}_3(\text{ac})$ y el secado (K_2CO_3) de la fase orgánica fue seguido por la evaporación del solvente *in vacuo*. El residuo y Et_3N (1.8 mL, 13 mmol) se disolvieron en MeCN (50 mL) y se agitó con Boc-piperazina (2.1 g, 11 mmol) a 25°C durante 12 horas. La concentración *in vacuo* y la cromatografía sobre sílice (de 0 a 50% EtOAc en heptano) produjo 4.6 g. Se trataron 1.6 g con TFA en CH_2Cl_2 (1:1), se concentraron *in vacuo*, se extrajo $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3(\text{ac})$, se secó (K_2CO_3) y se evaporó *in vacuo* para producir el Intermediario 2 (1.3 g, 81% del Intermediario 1) MS (ES) 428.21 (MH+).

Ejemplo 1: 4-[1-(4-bencil-piperazin-1-il)-1-(4-fluor-3-hidroxi-fenil)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida.

El intermediario 2 (0.41 g, 0.98 mmol) y trietilamina (0.20 mL, 1.4 mmol) se disolvieron en MeCN (10 mL). Se adicionó bromuro de bencilo (0.14 mL, 1.1 mmol) con agitación a 25°C . Después de 12 horas la solución se concentró y purificó mediante cromatografía de fase reversa (LiChroprep RP-18, 10-80% MeCN en agua, 0.1% TFA). Se obtuvieron 0.53g de base libre después de la extracción con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3(\text{ac})$, secado (K_2CO_3) y evaporación *in vacuo*. El tratamiento con tribromuro de boro (4 eq., solución 1M en CH_2Cl_2) en CH_2Cl_2 a -78°C , la adición de agua, la concentración *in vacuo* y la cromatografía de fase reversa produjo el Ejemplo 1 como trifluoroacetato (0.35 g, 50%). MS (ES) 504.22 (MH+). IR (NaCl) 3222, 1677, 1592, 1454, 1346, 1201, 1135 (cm^{-1}). ^1H NMR (CD_3OD) δ = 1.1, 1.5 (m, 12H), 2.3 (m, 3H), 2.8-3.8 (m, 7H), 4.33 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 8.94 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.47 (m, 7H), Anal. Cal. para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{FN}_3\text{O}_2 \times 0.8\text{C}_2\text{H}_3\text{F}_6\text{O}_4$. C:59.87, H:5.82, N:6.12. Se encontró C:60.06, H:5.83, N:6.19.

99
46

Ejemplo 2: 4-[1-(4-fluor-3-hidroxi-fenil)-1-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida.

El Intermediario 2 (0.43 g, 1.00 mmol) se disolvió en MeOH (5 mL) con 3-tiofeno-carboxaldehído (0.11 mL, 1.2 mmol) y AcOH (57 μ L, 1.0 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se adicionó cianoborohidruro de sodio (63 mg, 1.0 mmol) en porciones durante 6 horas y la reacción se agitó a 25°C durante 12 horas adicionales antes de someterla a concentración *in vacuo* y extracción ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3(\text{ac.})$). Se realizó la purificación mediante cromatografía de fase reversa como en el Ejemplo 1 y produjo 0.32 g (0.62 mmol) de base libre. El tratamiento con tribromuro de Boro como en el Ejemplo 1 y la cromatografía produjo el Ejemplo 2 (0.20 g, 26%) como trifluoroacetato. MS (ES) 510.47 (MH⁺). IR (NaCl) 3281, 1674, 1606, 1454, 1346, 1200, 1135 (cm^{-1}). ¹H NMR (CD_3OD) δ = 1.1, 1.5 (m, 12H), 2.30 (m, 2H), 2.9-3.7 (m, 10H), 4.37 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.25-7.48 (2d, J = 8.0Hz, 4H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (m, 1H). Anal. Cal. para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S} \times 0.8\text{C}_4\text{H}_2\text{F}_6\text{O}_4 \times 0.6\text{H}_2\text{O}$, C:55.16, H:5.55, N:5.99. Se encontró C:55.12, H:5.39, N:6.07.

Ejemplo 3: 4-[1-(4-fluor-3-hidroxi-fenil)-1-[4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metil]-N,N-diisopropil-benzamida.

Usando el mismo procedimiento del Ejemplo 2, la reacción con 2-imidazol-carboxaldehído (0.10 g, 1.1 mmol) seguida por el tratamiento con tribromuro de Boro (6 eq.) produjo el Ejemplo 3 (0.18 g, 25%) como trifluoroacetato. MS (ES) 484.23 (MH⁺) IR (NaCl) 3123, 1673, 1592, 1454, 1350, 1201, 1135 (cm^{-1}). ¹H NMR (CD_3OD) δ = 1.1, 1.5 (m, 12H), 2.7-3.8 (m, 10H), 3.95 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.32, 7.58 (2d, J = 8.0Hz, 4H), 7.46 (s, 1H). Anal. Cal. para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_2 \times 1.2\text{C}_4\text{H}_2\text{F}_6\text{O}_4 \times 0.7\text{H}_2\text{O}$, C:50.51, H:5.14, N:8.98. Se encontró C:50.44, H:5.18, N:9.11.

Intermediarlo 4: *N,N*-diisopropil-4-[(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil]benzamida.

Usando el mismo procedimiento que para el Intermediario 2, el intermediario 3 (2.4 g, 6.7 mmol) produjo el Intermediario 4 Boc-protégido (2.83 g, 81%) El tratamiento con TFA produjo cuantitativamente el Intermediario 4. MS (ES) 425.23 (MH⁺).

Ejemplo 4: 4-[1-(3-Amino-fenil)-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida.

La reacción de 7 (0.40 g, 0.94 mmol) con bromuro de bencilo según el Ejemplo 1 fue seguida por una hidrogenación (H₂, 40 psi) con 10% de Pd/C (50 mg) en EtOH (25 mL) y HCl 2N (1.2 mL, 2.4 mmol) durante 2 horas. La purificación mediante cromatografía de fase reversa usando las mismas condiciones del Ejemplo 1 produjo el Ejemplo 4 (0.20 g, 30%) como trifluoroacetato.

MS (ES) 485.40 (MH⁺). IR (NaCl) 3414, 1673, 1605, 1455, 1345, 1201, 1134 (cm⁻¹). ¹H NMR (CD₃OD) δ = 1.1, 1.5 (m, 12H), 2.3 (m, 2H), 2.9-3.8 (m, 8H), 4.31 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.21-7.52 (m, 12H). Anal. Cal. para C₃₁H₄₀N₄O x 1.2C₄H₂F₆O₄ x 0.5H₂O. C:56.04, H:5.70, N:7.30. Se encontró C:56.06, H:5.67, N:7.41.

Ejemplo 5: 4-[1-(3-Amino-fenil)-1-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metil]-N,N-diisopropil-benzamida.

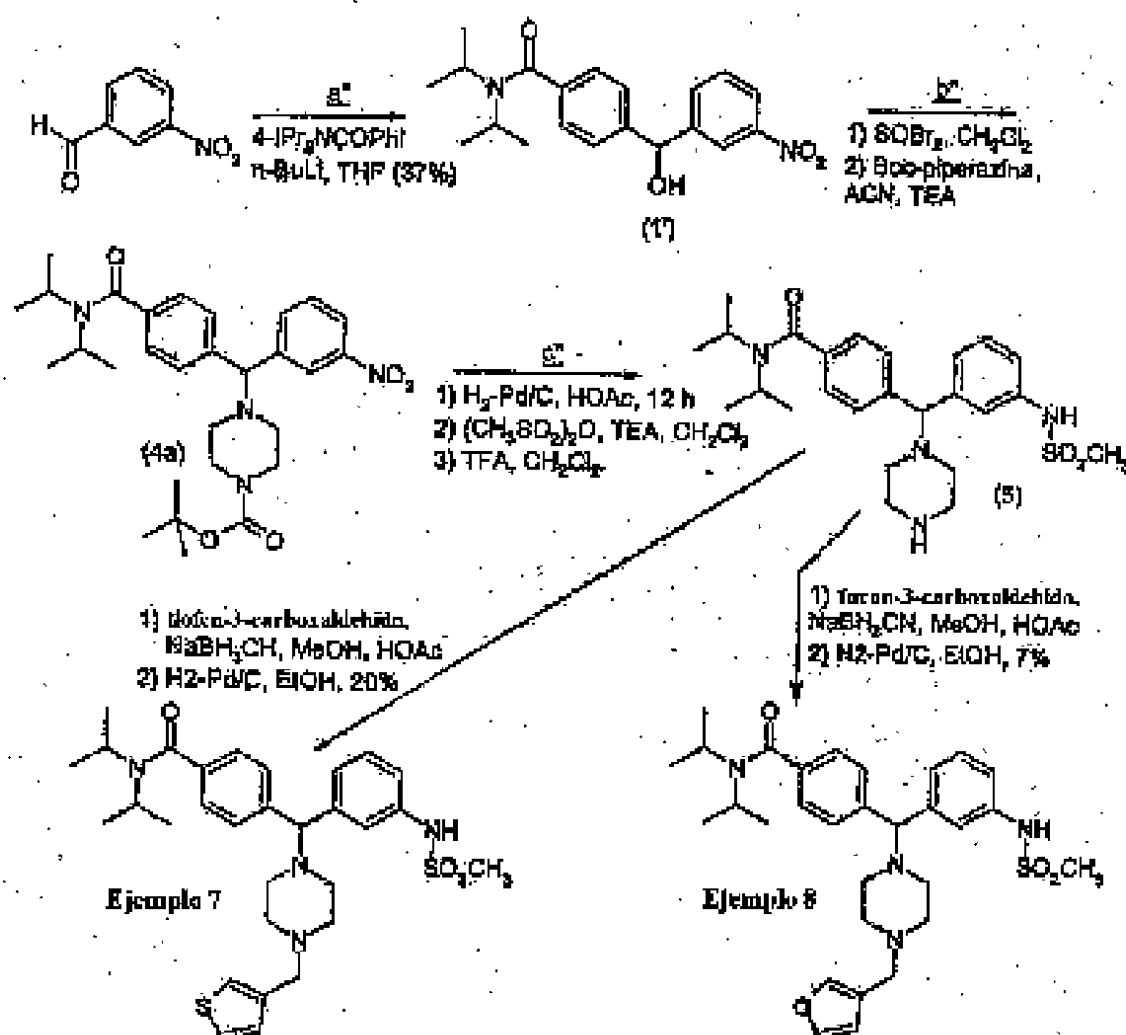
La reacción del Intermediario 4 (0.40 g, 0.94 mmol) con 3-tiofeno-carboxialdehído como en el ejemplo 2 fue seguida por una hidrogenación (H₂, 30 psi) con 10% de Pd/C (50 mg) en EtOH (25 mL) y HCl 2N (1.0 mL, 2.0 mmol) durante 12 horas. La purificación mediante cromatografía de fase reversa usando las mismas condiciones del Ejemplo 1 produjo el Ejemplo 5 (0.13 g, 20%) como ditrifluoroacetato. MS (ES) 491.28 (MH⁺). IR (NaCl) 3408, 1673, 1605, 1455, 1345, 1201, 1134 (cm⁻¹). ¹H NMR (CD₃OD) δ = 1.1, 1.5 (m, 12H), 2.3 (m, 2H), 2.9-3.8 (m, 8H), 4.35 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.16-7.32 (m, 6H), 7.49 (d, J=8Hz, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.64 (m, 1H). Anal. Cal. para C₂₉H₃₆N₄OS x 1.3 C₄H₂F₆O₄ x 0.6H₂O. C:51.48, H:5.28, N:7.02. Se encontró C:51.51, H:5.20, N:7.01.

✓ 49 52

Ejemplo 6: 4-[1-(3-Amino-fenil)-1-[4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metil]-N,N-diisopropil-benzamida.

Usando el mismo procedimiento del Ejemplo 2, la reacción del Intermediario 4 con 2-imidazol-carboxialdehído (0.10 g, 1.1 mmol) seguida por la hidrogenación, produjo el Ejemplo 6 (45 mg, 7%) como sal de difluoroacetato. MS (ES) 475.30 (MH⁺). IR (2x TFA, NaCl) 3351, 1674, 1621, 1455, 1349, 1202, 1134 (cm⁻¹). ¹H NMR (2 x TFA, CD₃OD) δ = 1.1, 1.5 (m, 12H), 2.9-3.8 (m, 8H), 4.35 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.16-7.32 (m, 6H), 7.49 (d, J=8Hz, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.84 (m, 1H). Anal. Cal. Para C₂₈H₃₈N₆O x 1.5 C₄H₂F₆O₄ x 0.8H₂O. C:48.39, H:5.05, N:9.84. Se encontró C:48.43, H:5.06, N:9.85.

Esquema 3: Preparación de Metil sulfonanilidas; Ejemplos 7-8



Intermediario 5: N,N-diisopropil-4-[(3-[metil/sulfonil]amino]fenil)(1-piperazinil)metil]benzamida.

53
50

El intermediario 3 produjo un Intermediario 4 Boc-protégido como se describió para el Intermediario 4. El Intermediario Boc protegido (1.21g, 2.3 mmol) fue hidrogenado con H_2 a 30 psi con 10% de Pd/C (150 mg) en AcOH (25 mL) durante 12 horas. La evaporación *in vacuo* y extracción con CH_2Cl_2/K_2CO_4 (ac.) produjo 1.1 g (2.3 mmol) del Intermediario anilina, que se disolvió en MeCN/ CH_2Cl_2 (1:1, 10 mL). Luego se adicionó Et_3N (0.48 mL, 3.4 mmol), metanosulfonilanhidrido (0.41 g, 2.4 mmol) a 0°C. Después de calentamiento a la temperatura ambiente, se llevó a cabo la reacción mediante extracción con CH_2Cl_2 /salmuera. La purificación mediante cromatografía sobre sílice (0-5% MeOH/ CH_2Cl_2) produjo el Intermediario 5 Boc-protégido (1.3 g, 97%). El tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 produjo cuantitativamente el Intermediario 5. MS (ES) 473.16 (MH⁺).

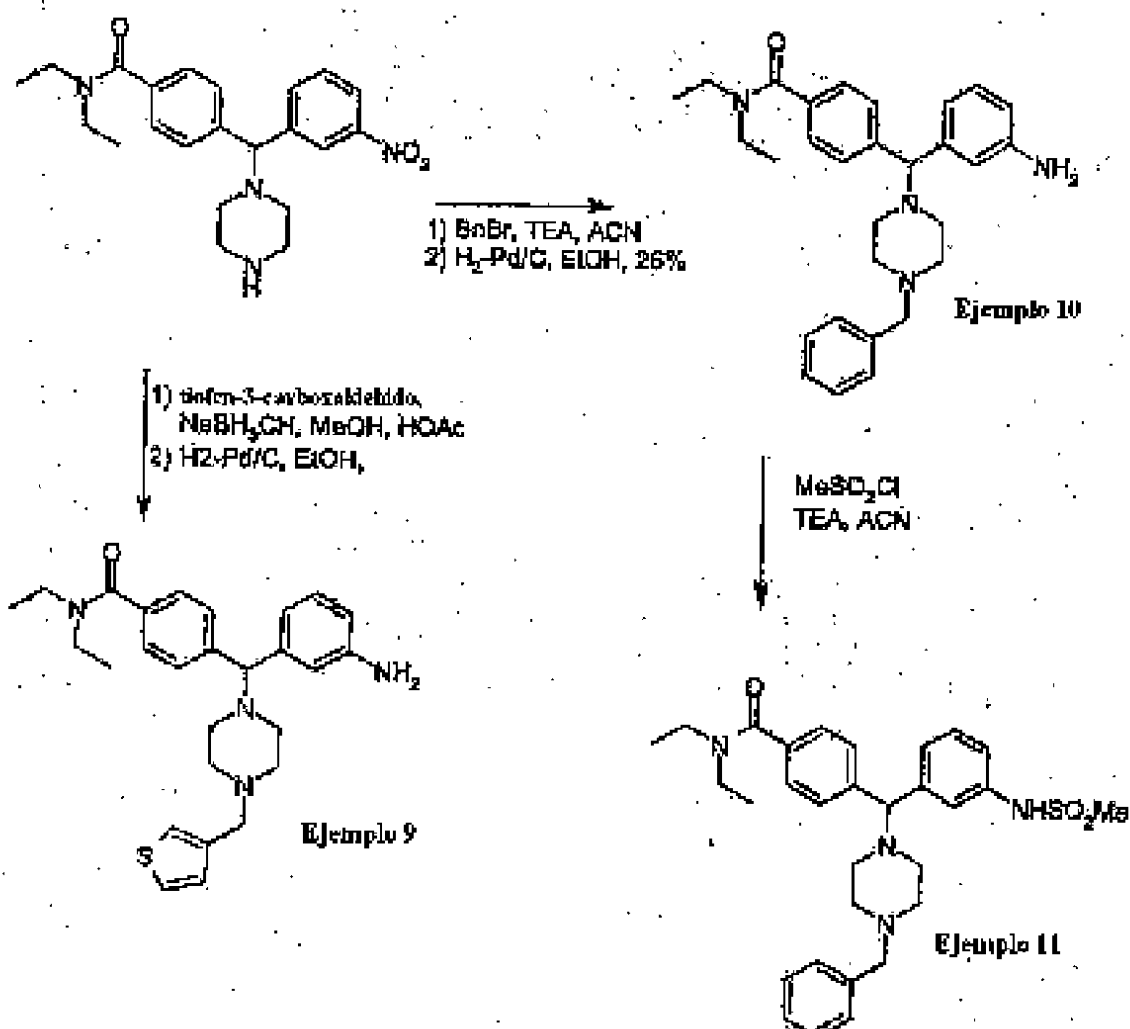
Ejemplo 7: *N,N*-Diisopropil-4-[1-(3-metanosulfonilamino-fenil)-1-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metil]-benzamida.

Procedimiento de aminación reductiva del Ejemplo 2. El Intermediario 5 (0.20 g, 0.43 mmol) produjo el Ejemplo 7 (80 mg, 26%) como sal de dicloroacetato. Se obtuvo la sal de diclorhidrato después de la extracción de la base libre con CH_2Cl_2/K_2CO_4 (ac.) y tratamiento con 2eq. HCl (ac.) MS (ES) 569.21 (MH⁺). IR (base libre, NaCl) 1604, 1455, 1340, 1151 (cm⁻¹). ¹H NMR (base libre, CDCl₃) δ = 0.9 - 1.7 (m, 12H), 2.5 (m, 8H), 2.85 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 7.0-7.4 (m, 12H), Anal. Cal. para C₃₀H₄₀N₄O₃S₂ x 2.6 HCl. C:54.30, H:6.47, N:8.44. Se encontró C:54.33, H:6.20, N:8.32.

Ejemplo 8: 4-([4-(3-furilmetil)-1-piperazinil](3-[(metilsulfonil)amino]fenil)-*N,N*-diisopropil-benzamida.

Se empleó el mismo procedimiento del Intermediario 7. El Intermediario 5 (0.21 g, 0.45 mmol) produjo el ejemplo 8 (80 mg, 32%) como base libre. MS (ES) 553.23 (MH⁺). IR (base libre, NaCl) 1604, 1455, 1340, 1151, (cm⁻¹). ¹H NMR (base libre, CDCl₃) δ = 1.0-2.6 (m, 20H), 2.91 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.06-7.42 (m, 11H), Anal. Cal. para C₃₀H₄₀N₄O₄S x 2.8 HCl. C:55.03, H:6.59, N:8.56. Se encontró C: 54.93, H:6.93, N:8.49.

Esquema 4: Preparación de Ejemplos 9-11



Ejemplo 9: 4-((3-aminofenil)(4-(3-tienilmetil)-1-piperazinil)metil)-N,N-dietil-benzamida.

N,N-dietil-4-((3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil)benzamida (preparada de igual forma al Intermediario (4) en el esquema 2) (0.85 g, 2.1 mmol) se disolvió en MeOH (5 mL) con 3-tiofencarboxaldehído (0.40 mL, 4.3 mmol) y AcOH (60 μ L, 1.0 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se adicionó cianoborohidruro de sodio (135 mg, 2.1 mmol) en porciones durante 6 horas y la reacción se agitó a 25°C durante 12 horas adicionales antes de terminación mediante concentración *in vacuo* y extracción (CH₂Cl₂/K₂CO₃(ac.)). La purificación mediante cromatografía sobre sílice produjo el derivado 3-tienilmetil (0.45g, 43%).

La hidrogenación del producto (0.30g, 0.61 mmol) y la cromatografía de fase reversa produjeron el compuesto del título (0.17 g, 35%) como tri-trifluoroacetato. MS (ES) 463.34 (MH⁺). IR (NaCl) 3418, 1673, 1600, 1461.

28
52
20

1200, 1135, (cm⁻¹). ¹H NMR (CD₃OD) δ = 1.17, 1.31 (m, 6H), 2.45 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.24-3.66 (m, 10H), 4.47 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.39-7.56 (m, 5H), 7.61-7.68 (m, 3H), 7.77 (m, 1H).

Ejemplo 10: 4-[(3-aminofenil)(4-bencil-1-piperazinil)metil]-N,N-dietilbenzamida.

N,N-dietil-4-[(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil]benzamida (1.7 g, 4.3 mmol) y trietilamina (1.2 mL, 8.6 mmol) se disolvieron en MeCN (10 mL). Se adicionó bromuro de bencilo (0.56 mL, 4.7 mmol) con agitación a 25°C. Después de 12 horas la solución se concentró *in vacuo*. La extracción (CH₂Cl₂/K₂CO₃(ac.) y purificación mediante cromatografía sobre sílice produjo el producto bencilado (1.4 g, 2.9 mmol). La hidrogenación (H₂, 40 psi) con 10% de Pd/C (100 mg) en EtOH (25 mL) y HCl 2N (2.5 mL, 5 mmol) durante 4 horas fue seguida por la concentración *in vacuo* y la cromatografía de fase reversa para producir el compuesto del título como tris-trifluoroacetato (0.9 g, 26%). MS (ES) 457.26 (MH⁺). IR (NaCl) 3422, 1672, 1603, 1458, 1209, 1133, (cm⁻¹). ¹H NMR (CD₃OD) δ = 1.1, 1.2 (m, 6H), 2.3 (m, 2H), 2.9-3.6 (m, 10H), 4.33 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H), 7.47 (m, 5H), 7.52 (d, J=7.5 Hz, 2H).

Ejemplo 11: 4-[(4-bencil-1-piperazinil)(3-[(metilsulfonil)amino]fenil)metil]-N,N-dietil benzamida.

El producto del ejemplo 10 (0.35g, 0.76 mmol) y la trietilamina (0.12 mL, 0.84 mmol) se disolvieron en MeCN (10 mL) y se adicionó anhídrido metanosulfónico (0.14 g, 0.84 mmol) a 0°C. Después de agitación durante 10 minutos a 25°C, la solución fue concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía de fase reversa para producir el compuesto del título bis-trifluoroacetato (0.23g, 40%). MS (ES) 535.21 (MH⁺). IR (NaCl) 3479, 1673, 1604, 1458, 1337, 1200, 1150 (cm⁻¹). ¹H NMR (CD₃OD) δ = 1.18, 1.31 (m, 6H), 2.41 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.28-3.65 (m, 8H), 4.44 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 5.57 (d, J=2Hz, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 6H), 7.63 (m, 2H).

Composiciones Farmacéuticas

Los compuestos novedosos según esta invención pueden administrarse oralmente, intramuscularmente, subcutáneamente, tópicamente, intranasalmente, intraperitonealmente, intratoráxicamente, intravenosamente, epiduralmente, intratecalmente, intracerebroventricularmente, y por inyección en las articulaciones.

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

La dosis dependerá de la vía de administración, la severidad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente, y de otros factores usualmente considerados por los médicos, al momento de determinar el régimen individual y el nivel de dosificación más apropiado para un paciente en particular.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, granulados dispersables, cápsulas, cachets y supositorios.

Un vehículo sólido puede estar compuesto de una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, ligantes o agentes desintegrantes de tabletas; este también puede ser un material de encapsulamiento.

En el caso de polvos, el vehículo es un sólido dividido finamente que esta en mezcla con el componente activo finamente dividido. En el caso de las tabletas, el componente activo está mezclado con el vehículo que tenga las propiedades ligantes necesarias, en proporciones apropiadas y compactados en la forma y tamaño deseados.

Para la preparación de composiciones supositorias, primero se fusiona una cera de bajo punto de fusión como lo es una mezcla de glicéridos de ácido graso y manteca de cacao, y el ingrediente activo es dispersado en esta, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida es luego vaciada

en moldes dimensionados para que se produzca su enfriamiento y solidificación.

Vehículos apropiados son el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, ceras de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

Las sales incluyen, pero no se limitan a, sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de esta invención incluyen: acetato, bencenosulfonato, 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, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclate, trietioduro, benzatina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaina, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Ejemplos de sales farmacéuticamente no aceptables dentro del alcance de esta invención incluyen; yodohidrato, perclorato y tetrafluoroborato. Las sales farmacéuticamente no aceptables podrían usarse debido a sus propiedades físicas y/o químicas ventajosas como la cristalinidad.

Las sales farmacéuticamente preferidas son los clorohidratos, sulfatos y bitartratos. Se prefieren particularmente las sales clorhidrato y sulfato.

El término composición tiene por objeto incluir la formulación del componente activo con un material encapsulante como vehículo que provea una cápsula al componente activo en la cual el componente activo (con o sin otros vehículos) esté rodeado por un vehículo que de esta forma está asociado al mismo.

De igual manera se incluyen los cachets.

Las tabletas, polvos, cachets, y cápsulas se pueden usar como formas de dosificación sólida apropiadas para la administración oral.

Los líquidos a partir de composiciones incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Las soluciones de agua esterilizada o de agua-propilenglicol de los compuestos activos se pueden mencionar a manera de ejemplo de preparaciones líquidas apropiadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas también se pueden formular en solución en solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas para administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y adicionando colorantes apropiados, agentes saborizantes, estabilizadores y agentes espesantes según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden preparar por dispersión del componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetil celulosa de sodio y otros agentes de suspensión conocidos por la técnica de formulación farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas están preferiblemente en forma de dosis unitarias. De esta manera, la composición se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosis unitarias puede ser una preparación empacada donde el empaque contiene cantidades discretas de las preparaciones, tales como tabletas empacadas, cápsulas y polvos en viales o ampolletas. La forma de dosis unitarias también puede ser una cápsula, cachet o incluso la tableta, o puede ser un número apropiado de cualquiera de estas formas empacadas.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA.

Modelo in vitro

Cultivo de célula

A. Las células humanas 293S que expresan receptores humanos clonados, μ , δ y κ y resistencia a la neomicina, fueron cultivadas en suspensión a 37°C y 5% de CO₂ en frascos agitadores que contenían DMEM10%FBS libre de calcio, BCS 5%, Pluronic F-68 0.1% y 600 μ g/ml de geneticina.

B. Los cerebros de ratones y ratas fueron pesados y enjuagados en PBS frío (que contiene EDTA 2.5mM, pH7.4). Los cerebros fueron homogenizados con un politron durante 15 segundos (para ratones) o 30 segundos (para ratas) en un buffer de lisis enfriado con hielo (Tris 50 mM, pH 7.0, EDTA 2.5 mM, con fenilmetilsulfonil fluoruro adicionado justo antes de usar a un patrón de 0.5 mM hasta 0.5M en DMSO:etanol).

Preparación de la Membrana

Las células fueron aglomeradas y resuspendidas en buffer de lisis (Tris 50 mM, pH 7.0, EDTA 2.5 mM, con PMFS adicionado justo antes de usar a un patrón de 0.1 mM hasta 0.1 M en etanol), incubadas en hielo durante 15 minutos, luego homogenizadas con politron durante 30 segundos. La suspensión fue centrifugada a 1000g (máximo) durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante se conservó en hielo y los aglomerados fueron resuspendidos y centrifugados como se hizo anteriormente. Los sobrenadantes de ambas centrifugaciones se combinaron y centrifugaron a 46,000 g (max.) durante 30 minutos. Los aglomerados fueron resuspendidos en un buffer Tris frío (Tris 50 mM /Cl, pH 7.0) y se centrifugaron de nuevo. Los aglomerados finales fueron resuspendidos en buffer de membrana (Tris 50 mM, sucrosa 0.32 M, pH 7.0). Las alícuotas (1 ml) se colocaron en tubos de polipropileno y se congelaron en hielo seco/ etanol y almacenaron a -70 °C hasta su uso. Las concentraciones de proteína se determinaron por medio de un ensayo Lowry modificado con dodecilsulfato de sodio.

Ensayos de ligamiento

Las membranas fueron derretidas a 37°C, enfriadas sobre hielo, y pasadas 3 veces a través de una aguja medidora de 25, luego diluidas en un buffer de ligante (Tris 50 mM, MgCl₂ 3mM, 1 mg/ml BSA (sigma A-7888), pH 7.4, que fue almacenado a 4°C posterior a la filtración a través de un filtro de 0.22 m, y al cual se le había adicionado recientemente aprotinina 5 µg/ml, bestatina 10 µM, diprotina A 10 µM, no DTT). Alícuotas de 100 µl se adicionaron a tubos de polipropileno congelados de 12x75 mm que contenían 100 µl de un radioligando apropiado y 100 µl de un compuesto de prueba a diferentes concentraciones. Se determinaron ligamiento total (TB) y no específico (NS) en

60
28

presencia y ausencia de naloxona 10 μ M respectivamente. Los tubos fueron vortificados e incubados a 25°C durante 60-75 minutos, tiempo después del cual los contenidos fueron rápidamente filtrados al vacío y lavados con aproximadamente 12 ml de buffer de lavado /tubo congelado (Tris 50 mM, pH 7.0, MgCl₂ 3mM), a través de filtros GF/B (Whatman) remojados previamente durante al menos 2 horas en polietilenglicol al 0.1%. La radioactividad retenida (dpm) en los filtros fue medida con un contador beta después de remojar los filtros durante al menos 12 horas en miniviales que contenían 6-7 ml de fluido de escintilación. Si el ensayo fue establecido en placas de pozos profundos de 96 espacios, la filtración se hizo sobre unifiltros remojados en PEI de 96 espacios que fueron lavados con 3 x 1 ml de buffer de lavado, y secados en horno a 55°C durante 2 horas. Las placas de filtros fueron contadas en un TopCount (Packard) después de adicionarles 50 μ l de fluido de escintilación MS-20/pozo.

Ensayos Funcionales

La actividad agonista de los compuestos se mide mediante determinación del grado al cual el complejo receptor de los compuestos activa el ligamiento de GTP a proteínas G a las cuales se acoplan los receptores. En el ensayo de ligamiento de GTP, el GTP [γ]³⁵S es combinado con los compuestos de prueba y membranas de las células HEK-293S que expresan los receptores opioides humanos clonados o a partir de cerebros homogenizados de ratones y ratas. Los agonistas estimulan el ligamiento con GTP [γ]³⁵S en estas membranas. Los valores EC₅₀ y E_{max} de los compuestos se determinan a partir de las curvas de dosis-respuesta. Las variaciones derechas de la curva dosis-respuesta por el antagonista delta naltrindol son llevadas a cabo para verificar que la actividad agonista es mediada a través de receptores delta.

Procedimiento para el GTP de cerebro de rata

Las membranas de cerebro de ratas son derretidas a 37°C, pasadas 3 veces a través de agujas medidoras de punta roma de 25 y se diluyen en el ligante GTP γ S (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 5 mM, pH

7.4; adicionar fresco: DTT 1 mM, BSA 0.1%). Al GDP final de 120 μ M se le adicionan diluciones de membranas. El EC50 y Emax de los compuestos se evalúa a partir de las curvas de dosis respuesta de 10 puntos hechas en 300 μ l con la cantidad apropiada de proteína de membrana (20 μ g/pozo) y 100000-130000 dpm de GTP [γ]³⁵S por pozo (0.11 - 0.14nM). El ligamiento basal y máximo estimulado se determina en ausencia y presencia de SNC-80 3 μ M.

Análisis de datos

El ligamiento específico (SB) se calculó como TB-NS, y el SB en presencia de diferentes compuestos de prueba, se expresó como porcentaje de control SB. Los valores de IC₅₀ y coeficiente Hill (n_H) para los ligandos en desplazamiento de radioligandos enlazados específicamente fueron calculados a partir de gráficos logit o programas de ajuste de curvas tales como Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot, o ReceptorFit. Los valores de K_i se calcularon a partir de la ecuación de Cheng-Prusoff. Los valores promedio $\pm$ S.E.M de los valores de IC₅₀, K_i y n_H se reportaron para ligandos probados en al menos tres curvas de desplazamiento. La actividad biológica de los compuestos de esta invención se indica en la Tabla 2.

Tabla 2: Datos Biológicos

Ex. #	HDELTA (nM)			CEREBRO DE RATA (nM)		CEREBRO DE RATON (nM)	
	IC ₅₀	EC ₅₀	%EMax.	EC ₅₀	%EMax	EC ₅₀	%EMax
1-11	0.50-13	0.32-104	94-106	2.9-867	125-159	4.9-1441	126-154

Experimentos de Saturación del Receptor

Los valores K_d de radioligandos se determinaron llevando a cabo ensayos de ligandos sobre membranas celulares con los radioligandos apropiados a concentraciones que varían de 0.2 a 5 veces el K_d estimado (hasta 10 veces si las cantidades requeridas de radioligandos son viables). El ligamiento del



62
25 59

radioligando específico se expresó como pmol/mg de proteína de membrana. Los valores de K_d y B_{max} de los experimentos individuales se obtuvieron a partir de ajustes no lineales de radioligando específicamente enlazado (B) vs. radioligando libre nM (F) de un individuo de acuerdo con un modelo de un sitio.

Determinación de Mecano-Alodinia usando la Prueba de Von Frey

La prueba se realizó entre las 08:00 y las 16:00 horas usando el método descrito por Chaplan et al. (1994). Las ratas fueron colocadas en jaulas Plexiglas en la parte superior de una malla de fondo metálico que permitía el acceso a la garra y se dejaron de 10-15 minutos para que se habituaran. El área probada fue la garra izquierda trasera media plantar, evitando las almohadillas menos sensibles de las patas. La garra se tocaba con una serie de 8 cabellos de Von Frey con una rigidez incrementada logarítmicamente (0.41, 0.69, 1.20, 2.04, 3.63, 5.50, 8.51 y 15.14 gramos; Stoelting, III, USA). El cabello von Frey se aplicó por debajo del piso de la malla perpendicularmente a la superficie plantar con suficiente fuerza como para causar un ligero encogimiento contra la garra, y se mantuvo durante 6-8 segundos aproximadamente. Se notaba una respuesta positiva si la garra era sacada bruscamente. Retroceder inmediatamente después de retirar el cabello también se consideró como una respuesta positiva. La deambulación se consideró como una respuesta ambigua y en estos casos el estímulo se repitió.

Protocolo de Prueba

Los animales fueron probados en el día 1 post-operativo para el grupo tratado con FCA. El umbral de retiro del 50% se determinó usando el método de Dixon de subida-bajada (1980). La prueba empezó con el cabello de 2.04 g, en la mitad de la serie. Los estímulos siempre se presentaron de forma consecutiva ya sea ascendente o descendientemente. En ausencia de respuesta de retiro de la garra al cabello seleccionado inicialmente, se presentaba un estímulo más fuerte; en caso de retiro de la garra, se escogía el estímulo siguiente más débil. El cálculo del umbral óptimo por este método requiere de 6 respuestas en la cercanía inmediata del 50% del umbral, y el conteo de estas 6 respuestas empieza cuando ocurre el primer cambio en la respuesta, es decir, cuando el

28- 63
CeO

umbral se cruzó por primera vez. En los casos en que el umbral caía fuera del rango de los estímulos, se asignaban los valores de 15.14 (sensibilidad normal) o 0.41 (alodinia máxima) respectivamente. El modelo resultante de respuestas negativas y positivas se tabuló usando la convención X = no retiro; O = retiro, y el umbral del 50% de retiro se interpoló usando la fórmula:

$$50\% \text{ g umbral} = 10^{(Xf + K\delta) / 10,000}$$

donde Xf = valor del último cabello von Frey usado (unidades log) ; K= valor tabular (de Chaplan et al. (1994)) para el modelo de respuestas positivas/negativas.; y δ = es la diferencia media entre los estímulos (unidades log). Aquí $\delta = 0.224$.

Los umbrales Von Frey se convirtieron en un porcentaje de máximo efecto posible (%MPE), según Chaplan et al. 1994. Para el cálculo del %MPE se usó la siguiente ecuación.

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

Administración de la sustancia de prueba

Las ratas fueron inyectadas (subcutáneamente, intraperitonealmente, intravenosamente u oralmente) con una sustancia de prueba antes de la prueba de Von Frey. El tiempo entre la administración del compuesto de prueba y la prueba de Von Frey varió dependiendo de la naturaleza del compuesto de prueba.

Prueba de Writhing

Pueden aparecer contracciones abdominales cuando se administra ácido acético intraperitonealmente a los ratones. Estos se extenderán por todo su cuerpo según un modelo típico. Cuando se administran fármacos analgésicos, este movimiento descrito se observa con menor frecuencia y el fármaco seleccionado es un buen candidato potencial.

Se considera como un reflejo de Writhing completo y típico solamente cuando se presentan los siguientes elementos: El animal no está en movimiento; la espalda baja está ligeramente inclinada; el aspecto plantar de ambas garras se puede observar. En este ensayo, los compuestos de esta invención demuestran una inhibición significativa de las respuestas de Writhing después de una dosificación oral de 1-100 $\mu\text{mol/Kg}$.

(i) Preparación de soluciones

Acido Acético (AcOH): 120 μL de Acido Acético se adicionan 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. Luego la solución se mezcla (vortex) y está lista para ser inyectada.

Compuesto (fármaco): Cada compuesto se prepara y disuelve en el vehículo más apropiado según los procedimientos estándar.

(ii) Administración de soluciones

El compuesto (fármaco) se administra oralmente, intraperitonealmente (i.p.), subcutáneamente (s.c.) o intravenosamente (i.v.) a 10 ml/Kg (considerando el peso corporal promedio de los ratones) a los 20, 30 o 40 minutos (según la clase de compuesto y sus características) antes de la prueba. Cuando el compuesto se libera centralmente: Intraventricularmente (i.c.v.) o intratecalmente (i.t.) se administra un volumen de 5 μL .

El AcOH se administra intraperitonealmente (i.p.) en dos sitios a 10 ml/Kg (considerando el peso corporal promedio de los ratones) inmediatamente antes de la prueba.

(iii) Prueba

El animal (ratón) es observado por un período de 20 minutos, anotando y compilando el número de ocurrencias (reflejo de Writhing) al final del experimento. Los ratones son mantenidos en jaulas individuales tipo "caja de zapato" con camas de contacto. Usualmente se observan un total de 4 ratones al mismo tiempo: uno de control y tres con dosis de fármacos.

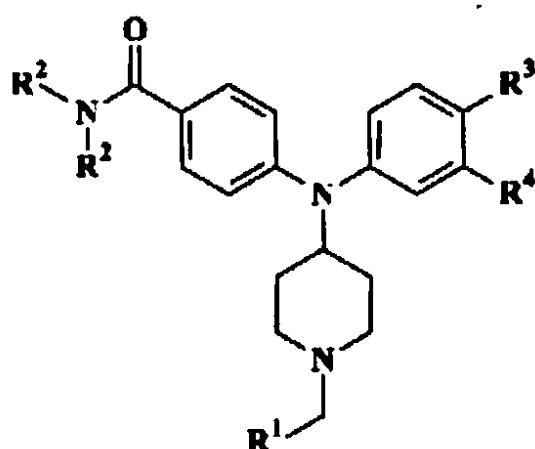
30 62

Para las indicaciones de ansiedad y tipo ansiedad, se ha establecido una eficacia en la prueba de conflicto geller-seifter en las ratas.

Para la indicación de desórdenes gastrointestinales funcionales, se pudo establecer una eficacia en las ratas en la prueba descrita por Coutinho SV et al. en el *American Journal of Physiology - Fisiología Gastrointestinal & del Hígado*. 282(2):G307-16, Febrero 2002.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I

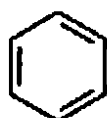


I

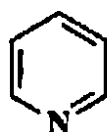
en donde,

R¹ es seleccionado de cualquiera de los siguientes compuestos:

(i) fenilo



(ii) piridinilo



(iii) tienilo



(iv) furanilo



(v) imidazolilo



(vi) triazolilo



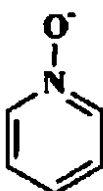
(vii) pirrolilo



(viii) tiazolilo



(ix) piridil-N-oxido



en donde cada anillo heteroaromático R^1 puede opcional e independientemente sustituirse adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 lineal y ramificado, alquilo C_1-C_6 halogenado, NO_2 , CF_3 , alcoxi C_1-C_6 , cloro, flúor, bromo y yodo;

R^2 es independientemente seleccionado de etilo e isopropilo;

R^3 es independientemente seleccionado de hidrógeno y flúor;

R^4 es independientemente seleccionado de $-OH$, $-NH_2$ y $-NHSO_2R^5$; y

R^5 es independientemente seleccionado de hidrógeno, $-CF_3$, y alquilo C_1-C_6 , o sus sales, o enantiómeros separados y sales de estos, con la condición que cuando R^2 es etilo y R^3 es hidrógeno entonces R^4 no puede ser $-OH$.

2. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo o imidazolilo; R^2 es etilo o isopropilo; R^3 es hidrógeno o flúor; R^4 es $-NH_2$, $-NHSO_2R^5$; y R^5 es alquilo C_1-C_6 .

3. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo o imidazolilo; R^2 es etilo o isopropilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es $-NHSO_2R^5$ y R^5 es alquilo C_1-C_6 .

4. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde el(los) anillo(s) heteroaromático(s) son sustituidos por CF_3 , metilo, yodo, bromo, flúor o cloro.

5. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde el(los) anillo(s) heteroaromático(s) son sustituidos por metilo.

6. Un compuesto según la Reivindicación 1, seleccionado por cualquiera de los siguientes compuestos:

4-[1-(4-bencil-piperazin-1-il)-1-(4-fluor-3-hidroxi-fenil)-metil]-*N,N*-diisopropil-benzamida.

4-[1-(4-fluor-3-hidroxi-fenil)-1-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metil]-*N,N*-diisopropil-benzamida.

4-[1-(4-fluor-3-hidroxi-fenil)-1-[4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metil]-*N,N*-diisopropil-benzamida.

4-[1-(3-Amino-fenil)-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-metil]-*N,N*-diisopropil-benzamida.

4-[1-(3-Amino-fenil)-1-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metil]-*N,N*-diisopropil-benzamida.

4-[1-(3-Amino-fenil)-1-[4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metil]-*N,N*-diisopropil-benzamida.

N,N-Diisopropil-4-[1-(3-metanosulfonilamino-fenil)-1-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metil]-benzamida

4-([4-(3-furilmetil)-1-piperazinil]{3-[(metilsulfonil)amino]fenil})-N,N-diisopropilbenzamida.

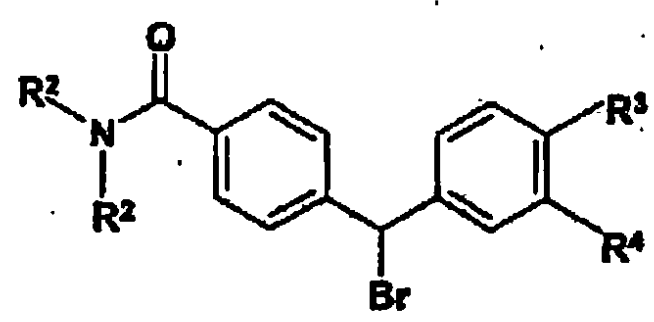
4-[(3-aminofenil)[4-(3-tienilmetil)-1-piperazinil]metil]-N,N-dietil-benzamida

4-[(3-aminofenil)(4-bencil-1-piperazinil)metil]-N,N-dietil -benzamida; y

4-((4-bencil-1-piperazinil){3-[(metilsulfonil)amino]fenil}metil)-N,N-dietilbenzamida.

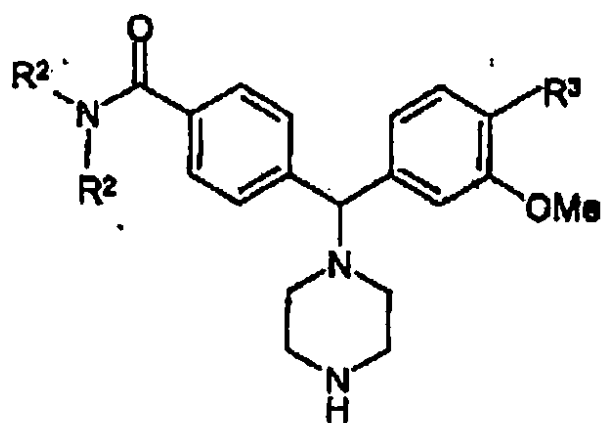
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de su sal clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, tartrato, ditrifluoroacetato o citrato.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula I en donde R⁴ es -OH que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula general II.



II

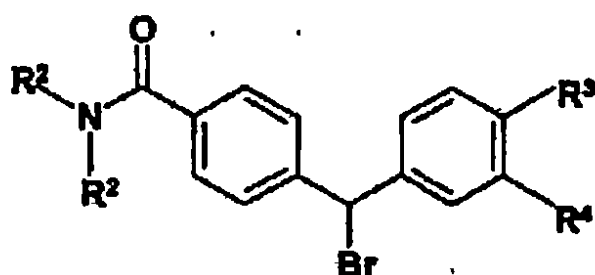
en donde R² y R³ se definen como en la Reivindicación 1 y R⁴ es OMe, con Boc-piperazina en acetonitrilo en presencia de trietilamina bajo condiciones estándar, seguido por la remoción del grupo protector Boc bajo condiciones estándar para producir un compuesto de la fórmula III.



III

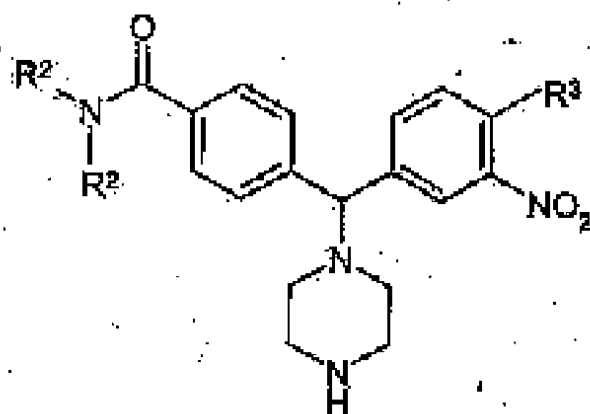
el cual es posteriormente alquilado bajo condiciones reductoras con un compuesto de la Fórmula R^1 -CHO, seguido por clivaje del metil éter usando BBr_3 en diclorometano para producir un compuesto de la fórmula I en donde R^4 es -OH.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde R^4 es $-NH_2$, que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula general IV



IV

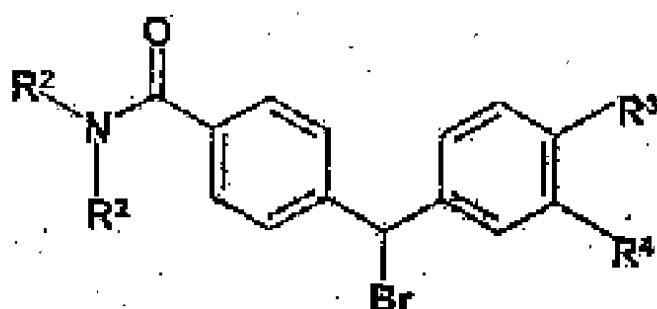
en donde en donde R^2 y R^3 son como se definen la Reivindicación 1 y R^4 es NO_2 , con Boc-piperazina en acetonitrilo en presencia de trietilamina bajo condiciones estándar, seguidas por la remoción del grupo protector Boc bajo condiciones estándar para producir un compuesto de la fórmula V.



V

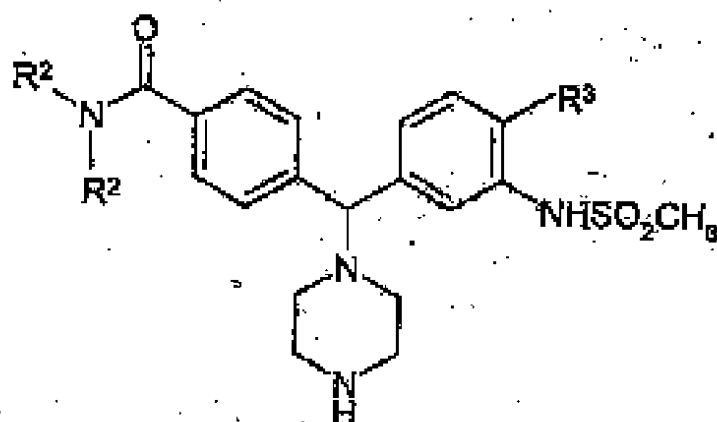
el cual es posteriormente alquilado bajo condiciones reductoras con un compuesto de la Fórmula $R^1\text{-CHO}$, seguido por la reducción del grupo nitro usando hidrógeno y paladio sobre carbón para producir un compuesto de la fórmula I en donde R^1 es -NH_2 .

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde R^4 es -NHSO_2R^5 , que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula general VI



VI

en donde en donde R^2 y R^3 son como se definen en la Reivindicación 1 y R^4 es NO_2 , con Boc-piperazina en acetonitrilo en presencia de trietilamina bajo condiciones estándar, seguidas por la reducción del grupo nitro por hidrogenólisis usando paladio sobre carbón como catalizador, metanosulfonilación usando metanosulfonilanhidrido en diclorometano en presencia de trietilamina y posterior remoción del grupo protector Boc bajo condiciones estándar para producir un compuesto de la fórmula VII,



VII

el cual es posteriormente alquilado bajo condiciones reductoras con un compuesto de la Fórmula R^1 -CHO, seguido por la reducción del grupo nitro usando hidrógeno y paladio sobre carbón para producir un compuesto de la Fórmula I en donde R^4 es $-NH-SO_2-R^3$.

11. Un compuesto según las reivindicaciones 1-7 para uso en terapia.

12. Uso de un compuesto según la fórmula I de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del dolor, ansiedad y desórdenes gastrointestinales funcionales.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I según la Reivindicación 1 como ingrediente activo, junto con un vehículo farmacéutica y farmacológicamente aceptable.

14. Un método para el tratamiento del dolor, por medio del cual se administra una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 a un sujeto que requiere el manejo del dolor.

15. Un método para el tratamiento de desórdenes gastrointestinales funcionales por medio del cual se administra una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, a un sujeto que sufre de dichos desórdenes gastrointestinales funcionales.

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

SOLICITUD DEL PCT

100374-1 WO

Original (para PRESENTACION) – impreso el 15.05.2002 01:19:30 PM

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	0101772-2	
VI-1-3	País	SE	
VII-2	Solicitud de prioridad de una solicitud nacional anterior		
VII-2-1	Fecha de registro	15 de noviembre de 2001 (15.11.2001)	
VII-2-2	Número	0103820-7	
VII-2-3	País	SE	
VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional Escogida	Oficina de Patentes Sueca (ISA/SE)	
VIII	Declaraciones	Número de	
VIII-1		declaraciones	
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	-	

SOLICITUD DEL PCT

100374-1 WO

Original (para PRESENTACION) – Impreso el 15.05.2002 01:19:30 PM

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 10 de diciembre de 2001 (10.12.2001)
VIII-2-1 (iv)		una cesión de WALPOLE, Christopher a ASTRAZENECA AB, fechada el 10 de diciembre de 2001 (10.12.2001)
VIII-2-1 (ix)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

78
72

PCT REQUEST

100374-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.05.2002 01:19:30 PM

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	18 May 2001 (18.05.2001)	
VI-1-2	Number	0101772-2	
VI-1-3	Country	SE	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	15 November 2001 (15.11.2001)	
VI-2-2	Number	0103820-7	
VI-2-3	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	-	

76
73

PCT REQUEST

100374-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.05.2002 01:19:30 PM

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to this international application ASTRAZENECA AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (v)		an assignment from BROWN, William to ASTRAZENECA AB, dated 10 December 2001 (10.12.2001)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from WALPOLE, Christopher to ASTRAZENECA AB, dated 10 December 2001 (10.12.2001)
VIII-2-1 (ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

37
70

Dedicación: 03100169 80000000
 Fecha (AMD): 2003-11-12 16:54:12
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 36
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ANOREA ROSSE

Firma Responsable

Fecha _____

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



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N° 00506

ASUNTO:	Radicación N°	03 - 100169
	Solicitud internacional	PCT/SE02/00958
	Fecha inicio fase nacional	18/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

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

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 16 ENE 2004

202059