



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

03-100167

21. EXPEDIENTE N°

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

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 211/58 A61K31/4468

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA.

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

22. BOGOTÁ,D.C. 12 NOV 2003

202099

OF

PETITORIO



03 100167 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 03100167 00000000 Folios: 72
 Fecha (AMB): 2003-11-12 16:22:30
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

② SOLICITANTE (71)
 Nombre **ASTRAZENECA AB**
 Dirección **S-151 85 Södertälje, Suecia**
 Nacionalidad o Domicilio: **Södertälje, Suecia**
 Lugar de Constitución **Suecia**
 Teléfono **3264270** Fax **6069701**
 E-mail **jllcco@lloredacamacho.com**

IDENTIFICACION
 C C ☐ NIT ☐
 C E ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número _____

③ REPRESENTANTE O APODERADO
 Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA**
 Dirección **Calle 72 No 5-83 Piso 5o**
 Teléfono **3264270** Fax **6069701**
 E-mail **jllcco@lloredacamacho.com**

C C ☒ NIT ☐
 C E ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número **17 159 681** TP **10 784**

④ INVENTOR(ES) (72)
 Nombre **BROWN, William, GRIFFIN, Andrew y WALPOLE, Christopher**
 Dirección **Astrazeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9, Canada**
 Nacionalidad o Domicilio **Canada**

⑤ PCT (86)
 Solicitud Internacional No PCT/SE02/00945 Fecha 16-05-02
 Publicación Internacional No WO 02/094783 A1 Fecha 28-11-02

⑥ Título (54) "DERIVADOS DE 4-(FENIL-(PIPERIDIN-4-IL)-AMINO)-BENZAMIDA Y SUS USOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD O DESÓRDENES GASTROINTESTINALES"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 211/58 A61K31/4468

⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	SE	18-05-01	0101770-8

⑨ Comprobante de Pago No 03-75 418 Fecha 16-10-03

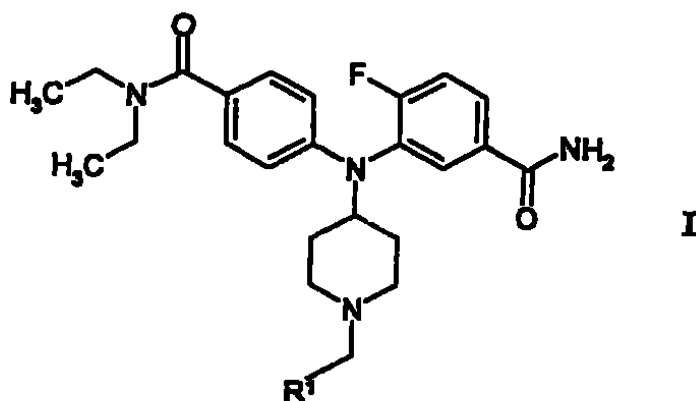
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante (2 traspasos con sus traducciones) -
- ☒ Declaraciones (Declaración bajo la Regla 4 17 PCT que acredita el traspaso del inventor al solicitante)
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☒ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional publicación con su traducción

11

FIGURA CARACTERISTICA.



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA.

CC 17 159 681 Bta TP 10 784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03100167 00000000 Folios: 71
Fecha (AMB): 2003-11-12 16:52:30
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 890176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 75,410
FECHA : OCTUBRE 16 DE 2003

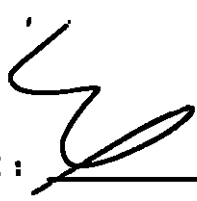
***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400.000.00
		TOTAL :	400.000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida


JOSE ANTONIO LLOREDA

T P No. 10784

Código 231

4

4

TRADUCCION OFICIAL No. 253

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

Firmado Sonya Celeblioglu
Coordinador de Trámites

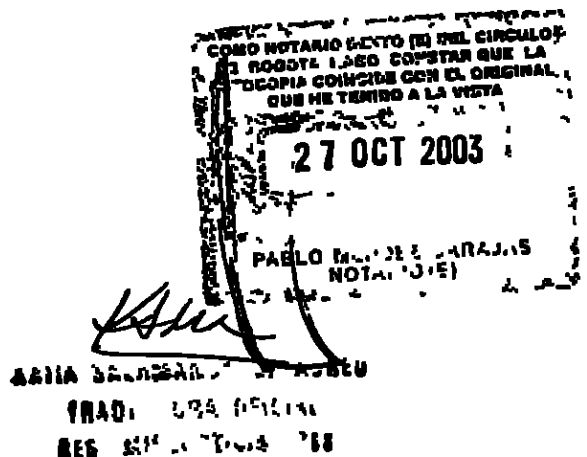
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLES Y
ESPAÑOL

Firmado (Anne-Marie Bonde)
Notario Público

Fecha Agosto 30, 2000

Sello Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo



CONSULADO DE COLOMBIA

ESTOCOLMO, SUECIA

No. 002886

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

Fecha 09-01-2000

Firmado **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

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

Firmado **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

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

Firmado (Firma ilegible)

Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D C

COMO NOTARIO PUBLICO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, PUO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HA TENIDO A LA VISTA

27 OCT 2003

PAULO E.

Maria Smith Rueda
Jefe de Legalizaciones
19/09/2000

2003 SP 11 35
RECEIVED

2

538668
916/444-1111

NO SE AGUJE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

SEP 20 1964
A 11 32
MAY 19 1964

SEP 20 1964
U.S. DEPT. OF JUSTICE
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION
WASHINGTON, D.C. 20535

[illegible]

Lic. abalg Tirmados AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB,

una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

S-151 85 Södertälje, Suecia

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No 5-83, piso 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 10 del artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, declaraciones y reclamos, formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones, instaurar cancelaciones y amparos administrativos, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley, recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

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

Dado y firmado

The undersigned,

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

of

S-151 85 Södertälje, Sweden

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

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

OCT 2003 :

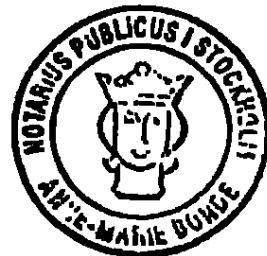
We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property,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

Given and signed this

AstraZeneca AB

Sonya Celebioglu, Formalities Coordinator

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
Compareció personalmente ante mí, Notario
Publico 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 Publico)

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
Publico 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 Publico)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

~~Estados Unidos de América~~ STATE OF SWEDEN
~~Estado de~~ DE SODSTRA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
Condado de, ESTOCOLMO, SUECIA

Hoy 30 de Ago. de 2000, compareció
SONYA CELEBIOGLU, 2003, a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento, y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él
es Coordinadora de Formalidades

AB de AstraZeneca
la compañía nombrada en el documento, que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia,
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad
de Estocolmo, Suecia, Condado de
Estocolmo, Estados Unidos de América,
y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado, que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder, que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella y
que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de , con fecha , y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe

Notary Public (Notario Público)



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 19 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of 19 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

~~United States of America~~ STATE OF SWEDEN
~~State of~~ State of {ss
County of STOCKHOLM

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

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

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

Ex officio:

Anne-Marie Bonde
Notary Public

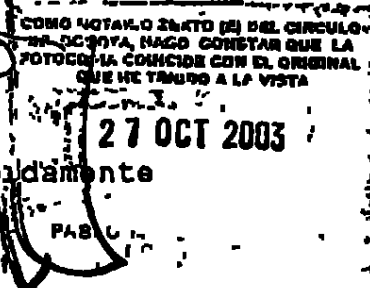
7

CERTIFICADO QUE DEBE EXPEDIR EL CONSUL DE COLOMBIA

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

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

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



CONSUL DE COLOMBIA

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha 2000-09-01 .. No 002886

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

Alex-Mario Borge, Notario Publico,
Estocolmo, Suecia

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

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



EL CONSUL DE COLOMBIA

En Estocolmo, Suecia

CERTIFICA:

Que el señor Sonya Celebioglu

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

de la Sociedad Asociación de Mujeres de Colombia

que existe de conformidad con las leyes de Suecia

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

Fecha 2000-09-01 No 209

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

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



NO SE PUEDE
RESPONSABILIZAR
2000 SEP 14 12:51
Jefe de Legación
SANTAFE DE BOGOTA
LAS FUNCIONES INDICADAS
DOCUMENTO DE SEÑAL
ENTRADA
36935
36935



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 100 No. 100, Miramar, Ciudad de la Habana, C.P. 70400

Expediente No		03100167	No de Follo
Item		No de unidades	9
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1.	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		
Observaciones Sobre vacio.			

Folio 8: Arte Final

Folio 9: Extracto
Publicacion

Folio 10: Tarjeta
Autor

Folio 11: Tarjeta
Tematica

12
a

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 100372-1W0	PARA FUTURAS ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional ACCIONES (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación	
Solicitud internacional No PCT/SE 02/00945	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16 de Mayo de 2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 18 de Mayo de 2001
Solicitante AstraZeneca AB		

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

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

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

1 Bases del reporte

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

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

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

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

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

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computador

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

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

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

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

4 Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así

DERIVADOS DE 4-(FENIL-PIPERIDIN-4-IL)-AMINO)-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 Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad

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

☐ como lo sugirió el solicitante

☐ porque el solicitante no sugirió una figura

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

☐ Ninguna de las figuras.

18
19

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/SE 02/00945

A CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D 211/58, C07D 401/06, C07D 407/06, C07D 409/06, C07D 417/06,
A61K 31/4468, A61K 31/4523, A61P 25/04, A61P 25/22

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

B CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D, A61K

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

SE, DK, FI, NO clases como arriba

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

CHEM ABS DATO

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	STN Internacional, File CAPLUS, CAPLUS accession No 2000 530560, Podlogar, Brent-L, et al "Syntesis y evaluación de 4-(N,N-diarilamino) piperidinas con alta selectividad por el receptor delta-opioide un estudio combinado acoplado 3D-QSAR y ligado", (Compounds RN 297750-45-9), & Drug Des Discovery (2000), 17(1), 34-50	1-15
P,X	W0 0146263 A1 (ASTRAZENECA AB), 28 de Junio de 2001 (28 06 01)	1-15
X	W0 9828270 A1 (ASTRA PHARMA INC ET AL), 2 de Julio de 1998 (02 07 98)	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 'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
17 de Septiembre de 2002	18-09- 2002
Nombre y dirección de correo de ISA Oficina de Patentes Sueca Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Fax No. +46 8 666 02 86	Funcionario autorizado Solveig Gustavsson/ELY Tel No. +46 8 782 25 00

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No
PCT/SE02/00945**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

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

- 1 ☒ Reivindicaciones Nos 11-13
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber
- 2 ☐ Reivindicaciones Nos
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente
- 3 ☐ Reivindicaciones No
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6 4(a)

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

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

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

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

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/SE02/00945

Las reivindicaciones 11 a 13 se refieren a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/ métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal/ Regla 39 1 (iv) Sin embargo, una búsqueda ha sido ejecutada para estas reivindicaciones La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos y/o composiciones

02/09/02

16
13



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 100372-1 WO	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 3 below.
International application No PCT/SF 02/00945	International filing date (day/month/year) 16 May 2002	(earliest) Priority Date (day/month/year) 18 May 2001
Applicant AstraZeneca AB et al		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1 Basis of the report

a With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2 ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3 ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).

4 With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

4-(phenyl-(piperidin-4-yl)-amino)-benzamide derivatives and their use for the treatment of pain, anxiety or gastrointestinal disorders

5 With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/00945

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 211/58, C07D 401/06, C07D 407/06, C07D 409/06, C07D 417/06,
A61K 31/4468, A61K 31/4523, A61P 25/04, A61P 25/22
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 2000:530560, Podlogar, Brent L. et al: "Synthesis and evaluation of 4-(N,N-diarylamino) piperidines with high selectivity to the delta-opioid receptor: a combined 3D-QSAR and ligand docking study", (Compounds RN: 297750-45-9), & Drug Des. Discovery (2000), 17(1), 34-50 ---	1-15
P,X	WO 0146263 A1 (ASTRAZENECA AB), 28 June 2001 (28.06.01) ---	1-15
X	WO 9828270 A1 (ASTRA PHARMA INC. ET AL), 2 July 1998 (02.07.98) -----	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

"E" earlier application or patent not published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 Sept. 2002

Date of mailing of the international search report

18-09-2002

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson/ELY

Telephone No +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00945

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

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

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

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00945

20
17

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

21
18

INTERNATIONAL SEARCH REP RT
Information on patent family members

02/09/02

International application No.
PCT/SE 02/00945

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO	0146263	A1	28/06/01	AU	2564401	A	03/07/01
				SE	9904675	D	00/00/00
WO	9828270	A1	02/07/98	AU	738002	B	06/09/01
				AU	5351398	A	17/07/98
				BR	9713785	A	08/02/00
				CZ	9902200	A	17/11/99
				EE	9900261	A	15/02/00
				EP	0946510	A	06/10/99
				HU	0000613	A	28/09/00
				IL	130536	D	00/00/00
				JP	2001507021	T	29/05/01
				NO	993023	A	12/08/99
				NZ	336028	A	30/03/01
				PL	334370	A	28/02/00
				SE	9604786	D	00/00/00
				SK	76399	A	18/01/00
				TR	9901411	T	00/00/00
				US	6153626	A	28/11/00
				US	6399635	B	04/06/02
				ZA	9711049	A	22/06/98

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

28 de Noviembre de 2002 (28.11 2002) / PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/094783 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 211/58,
401/06, 407/06, 409/06, 417/06, A61K 31/4468, 31/4523,
A61P 25/04, 25/22

(21) Número de Solicitud Internacional. PCT/SE02/00945

(22) Fecha de Registro Internacional 16 de Mayo de 2002
(16 05 2002)

(25) Idioma de registro INGLÉS

(26) Idioma de Publicación INGLÉS

(30) Información de Prioridad:

0101770-6 18 de Mayo de 2001 (18 05 2001) SE

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

(72) Inventores. y

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de América
únicamente) BROWN, William⁸ [CA/CA], AstraZeneca R
& D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent,
Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). GRIFFIN, Andrew
[GB/CA], AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-
Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA)
WALPOLE, Christopher⁹ [GB/CA], AstraZeneca R & D
Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal,
Québec H4S 1Z9 (CA).(74) AGENTE, Global Intellectual Property, AstraZeneca
AB, S-151 85 Södertälje (SE).(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, BG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) patente OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17

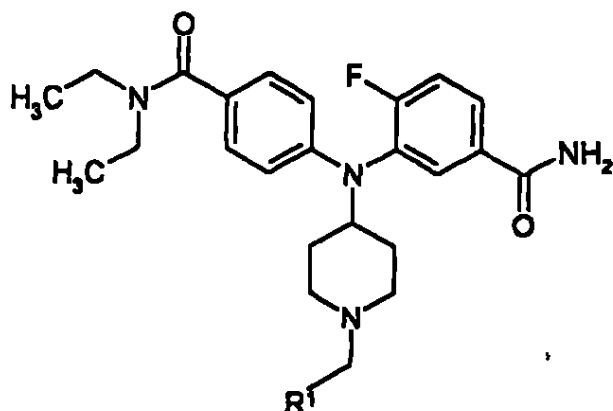
- relativa al derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente (Regla 4.17(iii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,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

Publicado.

- Con reporte de búsqueda internacional
- Antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de Recibo de modificaciones

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

(54) Título: "DERIVADOS DE 4-(FENIL-(PIPERIDIN-4-IL)-AMINO)-BENZAMIDA Y SUS USOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD O DESÓRDENES GASTROINTESTINALES"



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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094783 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 211/58,
401/06, 407/06, 409/06, 417/06, A61K 31/4468, 31/4523,
A61P 25/04, 25/22

(21) International Application Number PCT/SE02/00945

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0101770-6 18 May 2001 (18.05.2001) SE

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

(72) Inventors, and
(75) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, William
[CA/CA], AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Freder-
ick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9
(CA). GRIFFIN, Andrew [GB/CA], AstraZeneca R &
D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Mon-
treal, Québec H4S 1Z9 (CA). WALPOLE, Christopher
[GB/CA], AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Freder-
ick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9
(CA).

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

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

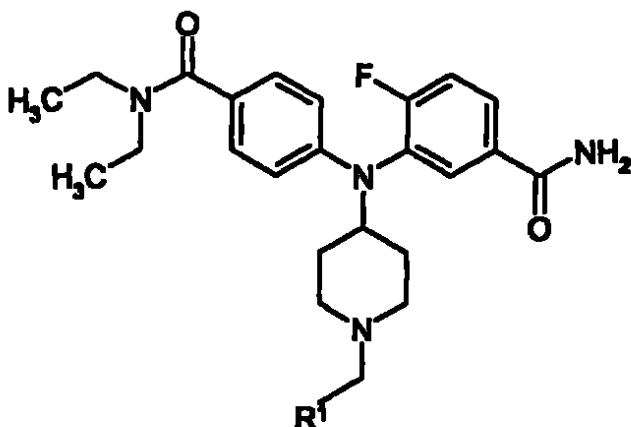
(84) Designated States (regional) ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,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

Declarations under Rule 4.17.

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

[Continued on next page]

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



(I)

(57) Abstract: Compounds of
general formula (I): R¹ is selected
from any one of phenyl, pyridinyl,
thienyl, furanyl, imidazolyl,
pyrrolyl, triazolyl, thiazolyl and
pyridine N-oxide; where each R¹
phenyl ring and R¹ heteroaromatic
ring may optionally and independ-
ently be further substituted by 1,
2 or 3 substituents selected from
straight and branched C₁-C₄ alkyl,
NO₂, CF₃, C₁-C₄ alkoxy, chloro,
fluoro, bromo, and iodo. The
substitutions on the phenyl ring and
on the heteroaromatic ring may take
place in any position on said ring
systems, are disclosed and claimed

In the present application, as well as salts and pharmaceutical compositions comprising the novel compounds and their use in
therapy, in particular in the management of pain, anxiety and functional gastrointestinal disorders.

WO 02/094783 A1

24
2

WO 02/094783 A1



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

Published

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

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

28
22

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100372-1 W0	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No PCT/SE02/00945	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16 05 2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 18 05 2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 211/58, 401/06, 407/06, 409/06, 417/06, A61K31/4468, 31/4523, A61P25/04, A61P 25/22		
Solicitante ASTRAZENECA AB		

1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36 2 Este REPORTE consta de un total de <u>4</u> páginas, incluyendo la carátula ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT) Estos anexos constan de un total de _____ 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, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 04 12 2002	Fecha de terminación de este reporte 26-08-2003
Nombre y dirección de correo de IPEA/SE Patent- och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Fax No 08-667 72 88	Funcionario autorizado Solveig Gustavsson/EÖ Teléfono No 08-782 25 00

I Base del informe

1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional *

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

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

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

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23 1 (b))
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48 3 (b))
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55 2 y/o 55.3)

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

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

4 ☐ Las enmiendas han resultado en la cancelación de

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

5 ☐ Este informe ha sido establecido como si (algunas) las enmiendas no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70 2 (c)) **

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este informe como "presentadas originalmente" y se anexan a este informe ya que no contienen enmiendas (Reglas 70 16 y 70 17)

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

27
24

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No

PCT/SE02/00945

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

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

☐ toda la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 11-13

porque

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

Ver regla PCT 67 1 (iv) Método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia, así como métodos de diagnóstico

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos _____ son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*)

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

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

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

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

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

28
6

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No

PCT/SE02/00945

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

1 Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-10, 14-15	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	7, 14-15	SI
	Reivindicaciones	1-6, 8-10	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-10, 14-15	SI
	Reivindicaciones		NO

2 Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

D1) WO 9828270 A1

D2) STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession No 2000 530560

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

Los actuales compuestos difieren de los compuestos ejemplificados en D1 en que ellos están substituidos en el grupo fenilo (substituyente B en la fórmula (I)) con un grupo amida

Así, los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 10 son considerados novedosos

Sin embargo, se han ejemplificado algunos compuestos cercanamente relacionados (compuestos 2 y 3), los cuales únicamente difieren en la ausencia del grupo amida. Estos compuestos tienen el mismo uso como los compuestos reivindicados

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

Tal efecto inesperado no ha sido mostrado

D2 muestra algunos otros compuestos cercanamente relacionados con el mismo uso, los cuales son substituidos con un grupo hidroxilo en lugar de la amida

Ninguno de los documentos muestra el proceso para la preparación o los compuestos intermediarios de acuerdo con las reivindicaciones 7 y 14 a 15

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 7 y 14 a 15 tienen novedad y nivel inventivo

PATENT CO PERATION TREATY

DSH 29
25From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Global Intellectual
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

CODE	DATE	NTD
Property		
ANKOM 28 AUG 2003		GIPS
DATA ENTERED		Date of mailing (day/month/year)
FINAL CHECK		

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

28-08-2003

Applicant's or agent's file reference
100372-1 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/SE02/00945

International filing date (day/month/year)

16-05-2002

Priority date (day/month/year)

18-05-2001

Applicant

AstraZeneca AB
et al

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

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

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

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

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

Name and mailing address of the IPEA/
Patent- och registreringsverket
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. CS-867 72 88Telex
17878
PATOREG-S

Authorized officer

Telephone No. 08-782 25 00

Monica Norlin

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100372-1 WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA416)
International application No. PCT/SE02/00945	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: C07D211/58, 401/06, 407/06, 409/06, 417/06, A61K31/4468, 31/4523, A61P25/04 A61P 25/22		
Applicant AstraZeneca AB et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

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

These annexes consist of a total of _____ sheets.

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

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 04.12.2002	Date of completion of this report 26-08-2003
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer Solveig Gustavsson/EÖ Telephone No. 08-782 25 00

Form PCT/IPEA409 (cover sheet) (January 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/00945

21
A

I Basis of the report

1 With regard to the elements of the international application *

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

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

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

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

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

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

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

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

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

* 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/SE02/00945

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 11-13

because:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/00945

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

1 Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-10, 14-15</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>7, 14-15</u>	YES
	Claims	<u>1-6, 8-10</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-10, 14-15</u>	YES
	Claims		NO

2 Citations and explanations (Rule 70.7)

D1) WO 9828270 A1

D2) STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 2000:530560

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

The present compounds differ from the exemplified compounds of D1 in that they are substituted on the phenyl-group (substituent B in formula (I)) with an amide-group.

Thus, the compounds according to claims 1-6 and 8-10 are considered to be novel.

However, some closely related compounds have been exemplified (compounds 2 and 3), which only differ in the absence of the amide group. These compounds have the same use as the claimed compounds.

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

D2 show some other closely related compounds with the same use, which are substituted with a hydroxy-group instead of the amide.

None of the documents show the process for preparation or the intermediate compounds according to claims 7 and 14-15.

Consequently, claims 7 and 14-15 are considered to have novelty and inventive step.

Derivados de 4-(fenil-(piperidin-4-il)-amino)-benzamida y sus usos para el tratamiento del dolor, la ansiedad o desórdenes gastrointestinales

Resumen-Objeto Y Finalidad De La Invencion

Se revelan y reivindican en la presente solicitud compuestos de fórmula general (I) R_1 se selecciona de uno cualquiera de fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, tiazolilo y N-óxido de piridina, donde cada anillo fenilo R_1 y anillo heteroaromático R_1 pueden además opcional e independientemente estar sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, NO_2 , CF_3 , alcoxi C_1-C_6 , cloro, flúor, bromo, y yodo. Los sustituyentes en el anillo fenilo y en el anillo heteroaromático pueden ocurrir en cualquier posición de dicho sistema de anillo, así como también las sales y composiciones farmacéuticas que comprenden los novedosos compuestos y su uso en terapia, en particular en el manejo del dolor, la ansiedad y desordenes gastrointestinales funcionales.

Derivados de 4-(fenil-(piperidin-4-il)-amino)-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 359-366 (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 esta invención fue el de encontrar analgésicos nuevos con efectos analgésicos mejorados y con un perfil mejorado de efectos colaterales con respecto a los agonistas μ actuales, así como eficacia sistémica mejorada.

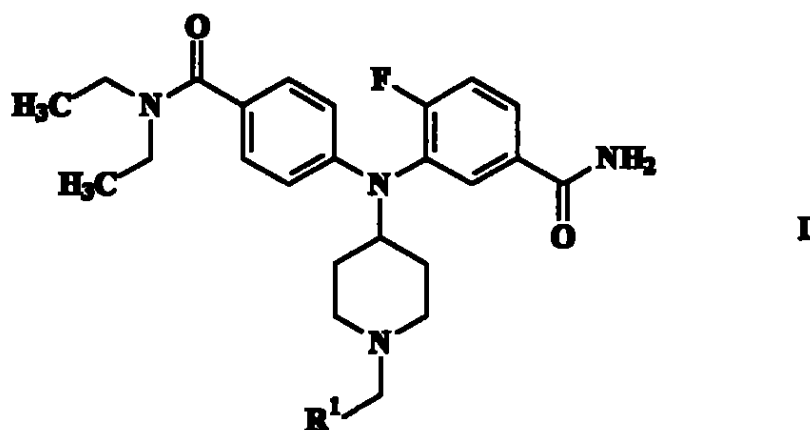
36
33

Los analgésicos que han sido identificados y que existen en la técnica anterior presentan vanas 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, a saber, 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 fórmula I.



En donde,

R¹ es seleccionado de

(i) fenilo



(ii) piridinilo

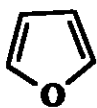


(iii) tienilo

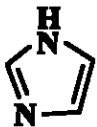


3/ 34

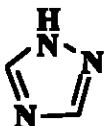
(iv) furanilo



(v) imidazolilo



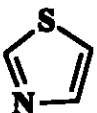
(vi) triazolilo



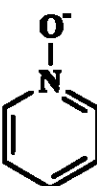
(vii) pirrolilo



(viii) tiazolilo



(ix) pindil-N-oxido



en donde cada anillo fenilo R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 pueden opcional e independientemente sustituirse adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, NO_2 , CF_3 , alcoxi C_1-C_8 , cloro, flúor, bromo y yodo. Las sustituciones sobre el anillo fenilo y sobre el anillo heteroaromático pueden llevarse a cabo en cualquier posición de dichos sistemas de anillos,

Cuando el anillo fenilo R^1 y el (los) anillo(s) heteroaromático R^1 son sustituidos, los sustituyentes preferidos se seleccionan de cualquiera de los compuestos entre CF_3 , metilo, yodo, bromo, flúor y cloro.

Una realización adicional de la presente invención es un compuesto según la figura 1 en donde R^1 es como se definió anteriormente y cada anillo fenilo R^1 y

4/ 35 38

cada anillo heteroaromático R^1 puede independientemente ser sustituido adicionalmente por un grupo metilo

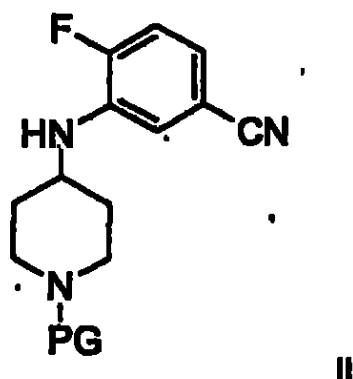
Una realización adicional de la presente invención es un compuesto según la figura I en donde R^1 es fenilo, pirrolilo, pindinilo, tienilo o furanilo, opcionalmente con 1 o 2 de los sustituyentes preferidos sobre el anillo fenilo R^1 o el anillo heteroaromático R^1

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

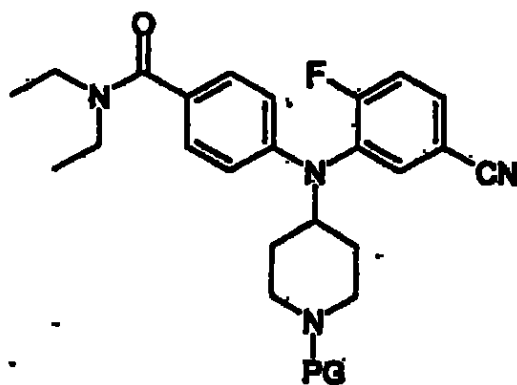
Otra realización de la presente invención es un compuesto de la figura I en donde R^1 es tienilo o furanilo, opcionalmente con 1 o 2 de los sustituyentes preferidos sobre el anillo heteroaromático R^1

Dentro del alcance de la invención también se encuentran las sales y enantiómeros de los compuestos de la fórmula I, incluyendo las sales de enantiómeros

El paso b de la reacción del Esquema I, *vide infra*, se lleva a cabo por la reacción de un compuesto intermediano de la formula general II



donde PG es un grupo protector uretano como Boc y CBZ, o bencilo o un grupo protector de bencilo sustituido como el 2,4-dimetoxibencilo, con N-N-di-*tert*-butyl-4-bromobenzamida, usando un catalizador de paladio, por ejemplo *tris*(dibencilidenacetona) dipaladio(0)-(Pd₂(dba)₃), en presencia de una base como *Tert*-BuONa y un ligando de fosfina como el bis-difenilfosfanil-dimetil-9H-xantano (xantfos), para producir los compuestos de la formula general III



III

el cual es posteriormente 1) desprotegido bajo condiciones estándar, 2) hidrolizado bajo condiciones básicas y 3) alquilado usando cualquiera de lo siguiente

- i) Un compuesto de la formula general R^1-CH_2-X , donde R^1 es como se definió anteriormente y X es un halógeno, preferiblemente bromo o cloro y una base adecuada, o
- ii) Un compuesto de la formula general R^1-CHO , donde R^1 es como se definió anteriormente, y un agente reductor apropiado, para producir los compuestos de la formula general I

Las bases apropiadas para ser usados en el paso de alquilación estándar i) anterior pueden ser, pero no estar limitadas a trietanolamina y carbonato de potasio

Los agentes reductores apropiados para ser usados en el paso de reducción estándar ii) pueden ser, pero no estar limitados a cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio

Los compuestos nuevos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para el tratamiento de diferentes condiciones del dolor 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 enfermedades del colágeno, diferentes alergias, para uso como agentes antitumorales y agentes antivirales

40
37

Los compuestos de esta invención son útiles en estados de enfermedad en donde se presenta degeneración o disfunción de los receptores opioides o involucran 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).

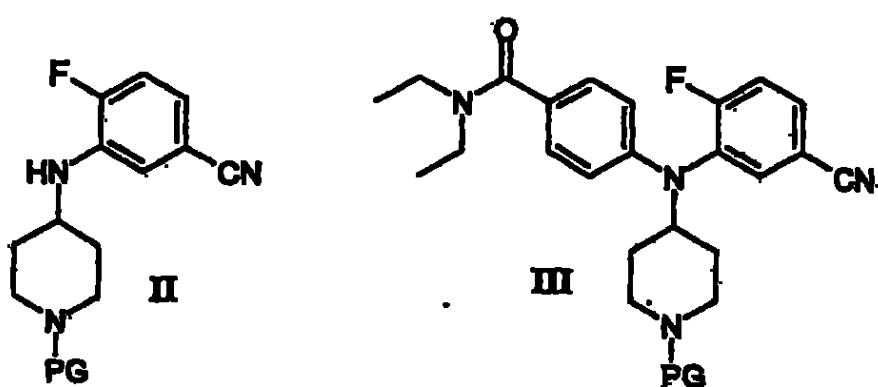
Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la diarrea, depresión, ansiedad, y desórdenes relacionados al estrés tales como los desórdenes de estrés post traumático, desórdenes de pánico, desórdenes de ansiedad generalizada, fobia social y desórdenes compulsivos obsesivos, incontinencia urinaria, diferentes enfermedades mentales, tos, 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 equilibrio 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.

Dentro del alcance de la invención también 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 discutidas anteriormente.

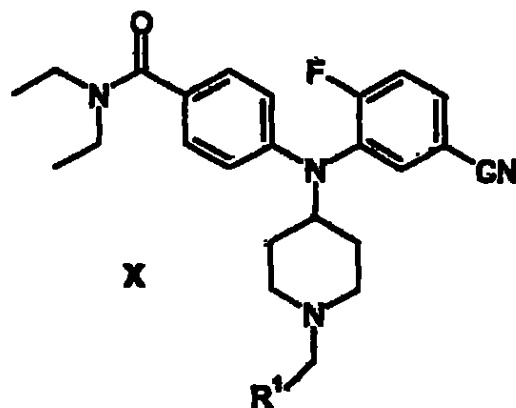
Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento de un sujeto que sufra cualquiera de las condiciones mencionadas previamente, donde una cantidad efectiva de un compuesto según la fórmula I anterior es administrada a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Un aspecto adicional de la invención es el intermediano de las fórmulas generales II y III.



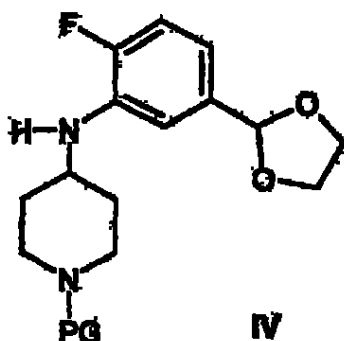
donde PG es un grupo protector uretano como Boc y CBZ, o bencilo o un grupo protector bencilo sustituido como el 2,4-dimetoxibencilo.

Un aspecto adicional de la presente invención es el intermediario de la Fórmula X.

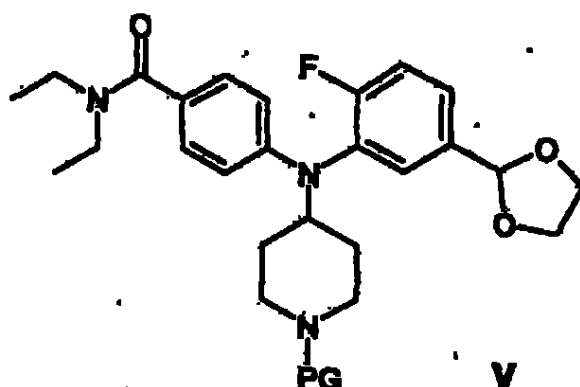


donde R¹ es como se describió anteriormente en relación con la Fórmula I

En una vía sintética alternativa, la reacción del paso b en el Esquema 2 *vide infra*, se realiza por la reacción de un compuesto intermediario de la fórmula general IV



donde PG es un grupo protector uretano tipo bencilo como Boc, N-N-diethyl-4-bromobenzamida, usando un catalizador de paladio, por ejemplo $\text{tris(dibencildeneacetona) dipaladio(0)}$ $[(\text{Pd}_2(\text{dba})_3)]$, en presencia de una base como *Tert*-BuONa y un ligando de fosfina como el bis-difenilfosfanil-dimetil-9H-xanteno (xantfos), para producir los compuestos de la formula general V

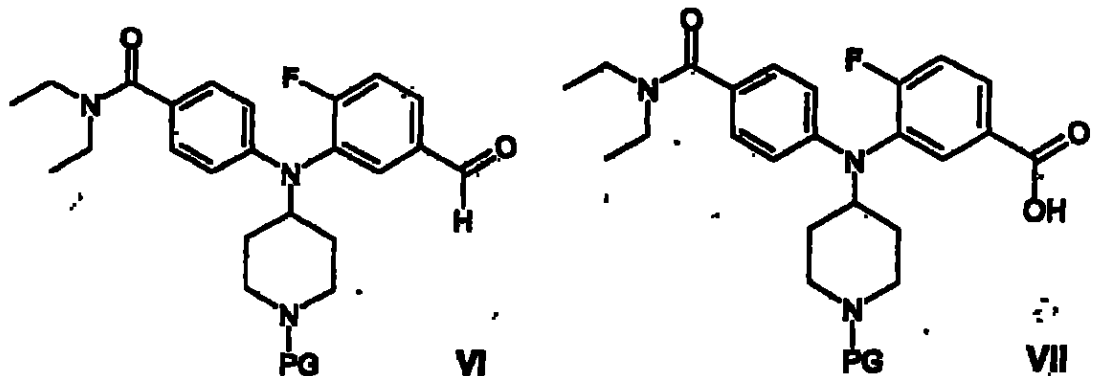


el cual es posteriormente 1) desprotegido a condiciones estándar, 2) hidrolizado a condiciones básicas y 3) alquilado usando cualquiera de los siguientes:

- i) Un compuesto de la formula $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-X}$, donde R^1 es como se definió anteriormente y X es un halógeno, preferiblemente bromo o cloro y una base adecuada, o
- ii) Un compuesto de la formula general $\text{R}^1\text{-CHO}$, donde R^1 es como se definió anteriormente, y un agente reductor apropiado, para producir compuestos de la formula general I

A esto le sigue la conversión de la función cetal a una amida primaria a condiciones estándar a través de 1) hidrólisis del cetal a aldehído (Fórmula VI), seguida por 2) oxidación del aldehído al ácido carboxílico correspondiente

(Fórmula VII), y seguida de 3) amidación con cloruro de amonio a amida primaria produciendo los compuestos de la fórmula general I



Las condiciones apropiadas de hidrólisis a usar en el paso de hidrólisis estándar (i) incluyen pero no se limitan al ácido clorhídrico acuoso en tetrahydrofurano

Las condiciones apropiadas para el paso de oxidación (ii) incluyen pero no se limitan a agitación a 0°C en fosfato dihidrógeno de sodio y clorito de sodio en presencia de 2-metil-2-butenol en exceso

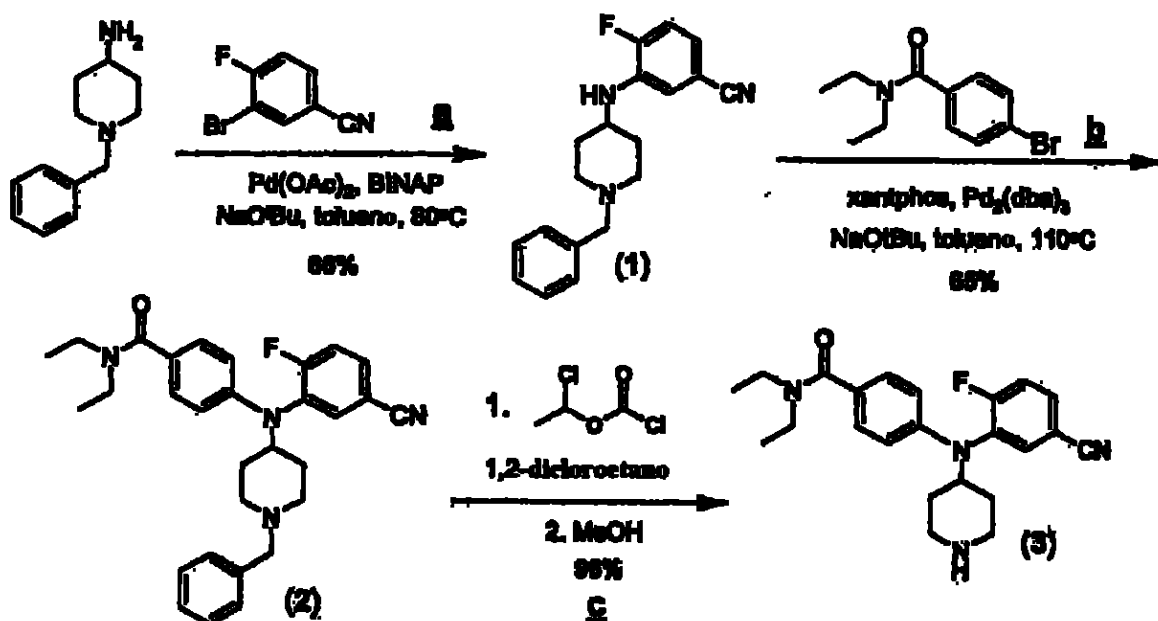
Las condiciones apropiadas para el paso de amidación (iii) incluyen pero no se limitan al tratamiento con cloruro de amonio en exceso en presencia de un agente de acoplamiento como el benzotriazol-1-iloxy-trifosfonio hexafluorofosfato (de aquí en adelante denominado Py-BOP)

Métodos de Preparación.

EJEMPLOS

A continuación la invención se describirá en detalle y por medio de los siguientes esquemas y ejemplos que no deben interpretarse como limitantes de la invención

Esquema 1: Síntesis del Intermediario Amina (Compuesto 3) usado en aminaciones reductivas



Método 1A (compuesto 1): 3-(1-bencil-piperidin-4-ilamino)-4-fluoro-benzonitrilo

A un frasco seco que contenía 3-bromo-4-fluor-benzonitrilo (6 56 g, 1 eq) se le adicionó tolueno seco (100 mL), 4-amino-1-bencil piperidina (1 2eq), BINAP racémico (612 mg 0 03 eq), acetato de paladio (220 mg, 0 02 eq) y *tert*-butoxido de sodio (4 4 g, 1 4 eq) La reacción se calentó a 80°C bajo atmósfera inerte durante 20 horas La reacción fue enfriada, diluida con etil acetato (200 mL) y lavada con agua (100 mL) La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), filtró y concentró La purificación se hizo por cromatografía flash eluyendo 3% de metanol en diclorometano, produciendo amina (1) como un sólido amarillo (6 655 g, 66% de rendimiento)

Método 1B (compuesto 2): [(1-bencil-piperidin-4-il)-(5-cloro-2-fluor-fenil)-amino]-N,N-dietyl-benzamida

A una solución de amina (1) (3 50 g, 1eq) en tolueno seco (50 mL) se le adicionó bromuro de anilo (4 35 g, 1 5eq), xantfos (393 mg, 0 06 eq), Pd₂(dba)₃ (331 mg, 0 03 eq) y *tert*-butoxido de sodio (1 52 g, 1 4 eq) La reacción se calentó a reflujo durante 14 horas y luego fue enfriada y diluida con etil acetato (100 mL) La solución fue lavada con agua (100 mL) y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se

45
42

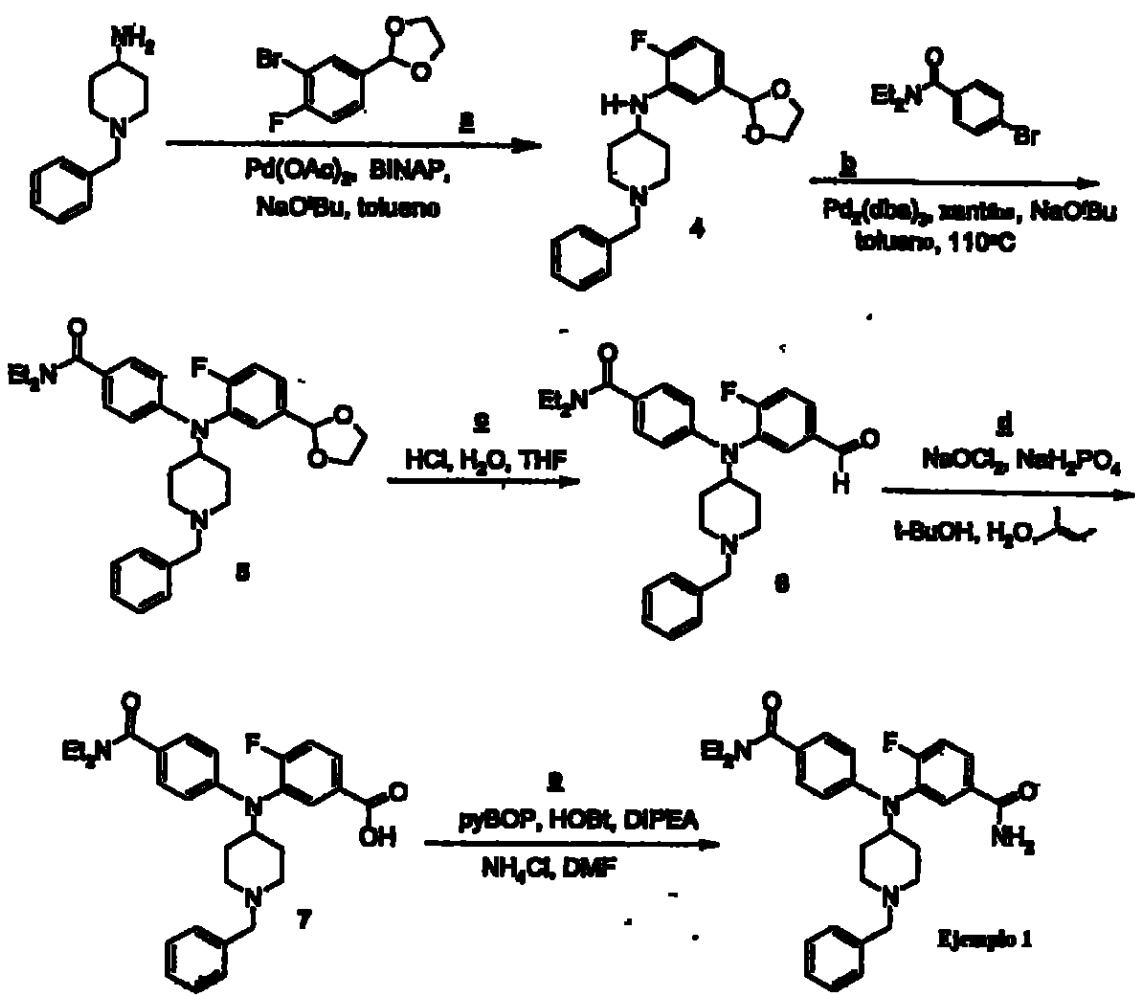
21

filtró y se concentró. La purificación se hizo por cromatografía flash, eluyendo con 65% de etil acetato, 35% hexanos, elevando a 70% de etil acetato y 30% de hexanos, produciendo amina (2) como un aceite naranja (3 568 g, 65% de rendimiento)

Método 1C (compuesto 3): [(5-cloro-2-fluor-fenil)-piperidin-4-il-amino]-N,N-diethylbenzamida:

A una solución de amina (2) (3 564g, 1eq) en 1,2-dicloroetano (65 mL) a 0°C se le adicionó 1-cloroetil clorofornato (920 µL, 1.15eq). Después de mantenerse una hora a 0°C, la reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se calentó a 70°C durante 90 minutos. Luego la reacción se enfrió y concentró. El residuo se disolvió en metanol (60 mL) y luego se calentó a 70°C durante 1 hora. Luego la reacción se enfrió y concentró. La purificación se hizo por medio de cromatografía flash, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano, aumentándolo a 40% de metanol en diclorometano, se produjo la amina en forma de espuma amarilla (2 786 g, 96% de rendimiento)

Esquema 2: Síntesis Alternativa Vía Intermediario 7



42
43

Intermediario 4: ((1-bencil-piperidin-4-il)-(5-[1,3]dioxolan-2-il-2-fluoro-fenil))-amina

A un frasco seco que contenía 2-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,3-dioxolano (1.0 eq) y amina (1.2 eq) en tolueno seco se le adicionó BINAP (0.03 eq), acetato de paladio (0.02 eq) y *tert*-butoxido de sodio (1.4 eq). La reacción se calentó a 80°C bajo nitrógeno. La solución fue enfriada después de 24 horas, diluida con etil acetato y lavada con una parte de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía flash, eluyendo con gradiente de metanol en diclorometano.

Intermediario 5: ((1-bencil-piperidin-4-il)-(5-[1,3]dioxolan-2-il-2-fluoro-fenil))-amino]- *N,N*-dietil-benzamida

A un frasco seco que contenía amina **4** en tolueno seco (aprox. 6 mL por milimol de **4**) se le adicionó bromuro de anilo (1.4 eq), xantfos (0.06 eq), Pd₂(dba)₃ (0.03 eq) y *tert*-butoxido de sodio (1.4 eq). La reacción se calentó a 110°C bajo nitrógeno. Después de 24 horas la solución fue enfriada, diluida con etil acetato y lavada con una parte de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano.

Intermediario 6: ((1-bencil-piperidin-4-il)-(2-fluoro-5-formil-fenil))-amino]- *N,N*-dietil-benzamida

A una solución de acetal **5** en tetrahidrofurano se adicionó una solución de HCl 2N (2.0 eq). Después de mantenerse 16 horas a temperatura ambiente, se adicionó diclorometano y la fase acuosa se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se removió y la capa acuosa se extrajo con dos partes de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados fueron secados (MgSO₄), filtrados y concentrados y el residuo se purificó por cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos.

Intermediario 7: ácido ((1-bencil-piperidin-4-il)-(4-dietilcarbamoil-fenil))-amino]-4-fluor- benzóico

A una solución de aldehído **6** (1.0 eq) en *tert*-butanol se adicionó 2-metil-2-buteno (10.0 eq) y la solución se enfrió a 0°C. Luego se adicionó una solución de fosfato

13 ✓ 44

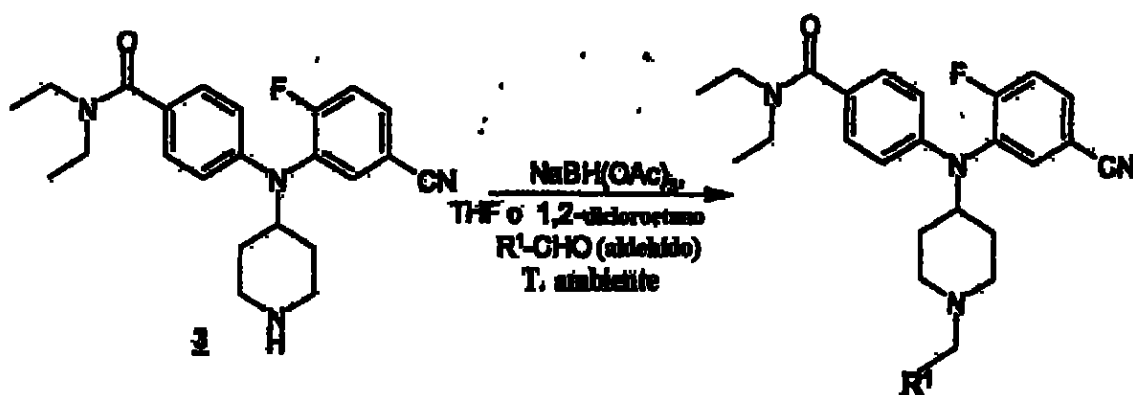
dihidrógeno de sodio (9eq) y cloruro de sodio (9eq) en agua y la reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se removió el *tert*-butanol y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados fueron secados (MgSO₄), filtrados y concentrados y el residuo se purificó por cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano.

Ejemplo 1: [(1-bencil-piperidin-4-il)-(4-dietilcarbamoyl-fenil)-amino]-4-fluor-benzamida (síntesis alternativa)

A una solución de ácido **7** (1.0eq) en DMF se le adicionó PyBOP (1.5eq), HOBT (1.5eq), diisopropiletilamina (4.0eq) y cloruro de amonio (2eq). La reacción se concentró después de haber sido mantenida a temperatura ambiente durante 16 – 24 horas. El residuo se diluyó con etil acetato y se lavó con dos partes de agua y una parte de solución de bicarbonato de sodio saturada. La capa orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y concentrada, y el residuo fue purificado por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano.

Se sintetizaron ejemplos adicionales por medio de procedimientos generales descritos a continuación:

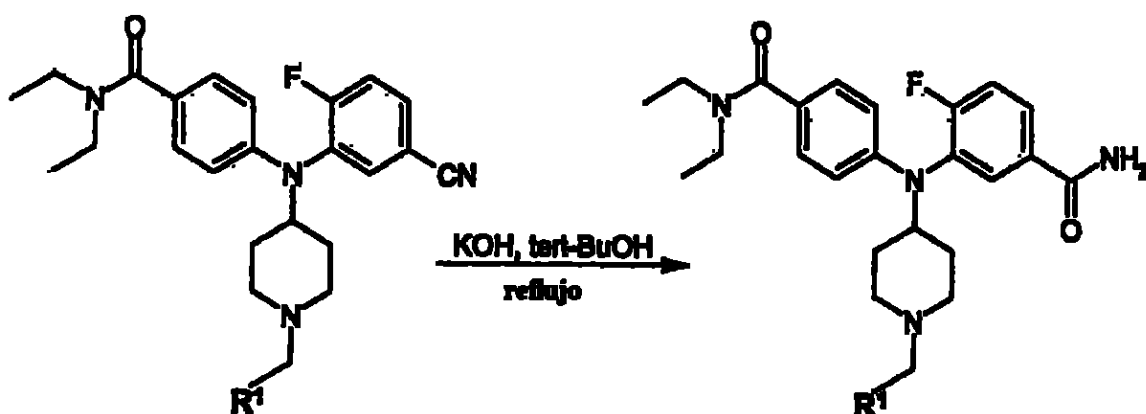
A. Aminación reductiva del Intermediario 3:



A una solución de la amina **3**, en tetrahidrofurano seco (THF) o 1,2-dicloroetano se le adicionó el aldehído (1-1.5eq), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (1-1.6eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante un período de tiempo extenso (6-48 horas) para asegurar la reacción completa. La mezcla de reacción fue luego sometida a un procedimiento estándar y a una purificación estándar. La cantidad de THF o de 1,2-dicloroetano no es crucial. Se prefiere una cantidad de 1mL/30 mg aproximadamente.

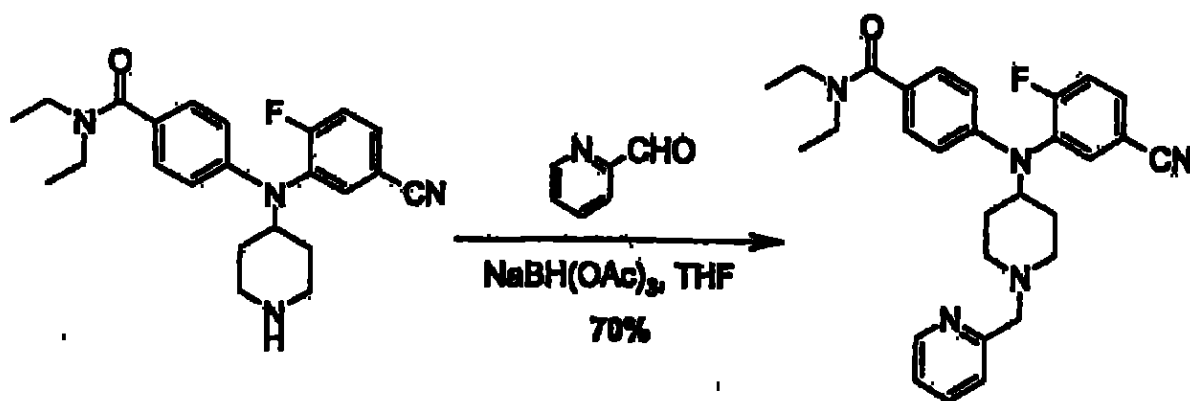
El procedimiento 2A en la síntesis del ejemplo 2 siguiente es típica

B. Hidrólisis del compuesto Intermediario ciano:



A una solución del intermediano ciano en *tert*-butanol se le adicionó hidróxido de potasio molido (KOH) (2.5 eq), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas aprox. Luego la mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente y sometida a un procedimiento estándar de trabajo y a una purificación estándar. La cantidad de *tert*-butanol no es crucial. Se prefiere una cantidad de 1 mL/30 mg aproximadamente.

Ejemplo 2: [(4-diethylcarbamoyl-fenil)-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-amino]-4-fluoro-benzamida.



15 ✓ 49
26

The reaction scheme shows the conversion of a nitrile to a guanidine derivative. The starting material is a complex molecule featuring a central nitrogen atom bonded to a 4-((diethylamino)carbonyl)phenyl group, a 4-cyanophenyl group, and a 4-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-1-yl group. The reaction conditions are KOH, tBuOH, reflux, and 50% yield. The product is the corresponding guanidine derivative, where the nitrile group has been converted to a guanidine group (H₂N-C(=O)-NH₂).

A una solución de nitrilo (317 mg) en *tert*-butanol (10 mL) se le adicionó hidróxido de potasio molido (92 mg, 2.5 eq), y la reacción se calentó a reflujo. La solución fue enfriada después de 90 minutos, diluida con diclorometano y lavada con una parte de agua. La fase orgánica fue removida y la fase acuosa fue neutralizada con HCl 2M y extraída con dos partes de diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo 5% de metanol en diclorometano, y aumentando a metanol al 7% en diclorometano. Se produjo una espuma incolora (164.0 mg, 50% rendimiento). La espuma fue disuelta en éter (8 mL) con algún contenido de diclorometano y se le añadió HCl 1N/éter (1.0 mL, $\cong$ 3.0 eq). Después de 1 hora la solución fue concentrada y el sólido se secó a alto vacío.

Se prepararon ejemplos adicionales análogamente Los datos analíticos de los ejemplos de síntesis se muestran en la tabla 1 de las páginas siguientes

Tabla 1: Datos Analíticos para los ejemplos de síntesis

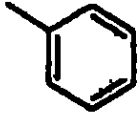
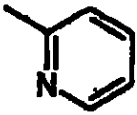
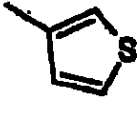
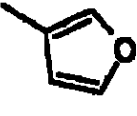
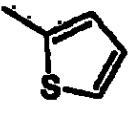
Ej. #	R ¹	Nombre	Datos NMR (400MHz, CD ₃ OD)
1		[(1-bencil-piperidin-4-il)-(4-dietilcarbamoyl-fenil)-amino]-fluorobenzamida	(1.19 (br s, 6H, CH ₂); 1.69-1.80 (m, 2H, CH ₂); 2.31 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3.25-3.55 (m, 8H, NCH ₂); 4.31 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4.42-4.49 (m, 1H, NCH); 6.70 (d, J=9Hz, 2H, Ar-H); 7.26 (d, J=9Hz, 2H, Ar-H); 7.38-7.42 (m, 1H, Ar-H); 7.47-7.51 (m, 5H, Ar-H); 7.83 (dd, J=3, 7.5Hz, 1H, Ar-H); 7.99-8.03 (m, 1H, Ar-H).
2		[(4-dietilcarbamoyl-fenil)-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-amino]-fluorobenzamida	1.17 (br s, 6H, CH ₂); 1.81-1.85 (m, 2H, CH ₂); 2.31 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3.36-3.42 (m, 6H, NCH ₂); 3.63 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂); 4.48-4.52 (m, 3H, NCH ₂ and NCH); 6.70 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar-H); 7.26 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar-H); 7.41 (t, J=8.5Hz, 1H, Ar-H); 7.51-7.54 (m, 1H, Ar-H); 7.60 (d, J=7.5Hz, 1H, Ar-H); 7.84-7.86 (m, 1H, Ar-H); 7.98-8.01 (m, 2H, Ar-H); 8.68 (d, J=6.5Hz, 1H, Ar-H).
3		[(4-dietilcarbamoyl-fenil)-(1-tiofen-3-ilmetil-piperidin-4-il)-amino]-fluorobenzamida	1.16 (br s, 6H, CH ₂); 1.63-1.74 (m, 2H, CH ₂); 2.31 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3.19-3.25 (m, 2H, NCH ₂); 3.40 (br s, 4H, NCH ₂); 3.52 (d, J=13Hz, 2H, NCH ₂); 4.31 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4.36-4.45 (m, 1H, NCH); 6.67 (d, J=9.5Hz, 2H, Ar-H); 7.18-7.27 (m, 3H, Ar-H); 7.38 (t, J=9Hz, 1H, Ar-H); 7.54-7.56 (m, 1H, Ar-H); 7.65-7.66 (m, 1H, Ar-H); 7.81 (dd, J=2, 7.5Hz, 1H, Ar-H); 7.97-8.01 (m, 1H, Ar-H).
4		[(4-dietilcarbamoyl-fenil)-(1-furan-3-ilmetil-piperidin-4-il)-amino]-fluorobenzamida	1.16 (br s, 6H, CH ₂); 1.57-1.67 (m, 2H, CH ₂); 2.32 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3.17-3.23 (m, 2H, NCH ₂); 3.42 (br s, 4H, NCH ₂); 3.56 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂); 4.18 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4.39-4.45 (m, 1H, NCH); 6.56 (s, 1H, Ar-H); 6.67 (d, J=9.5Hz, 2H, Ar-H); 7.23-7.27 (m, 2H, Ar-H); 7.39 (t, J=9.5Hz, 1H, Ar-H); 7.61 (t, J=2Hz, 1H, Ar-H); 7.74 (s, 1H, Ar-H); 7.81 (dd, J=2.5, 7.5Hz, 1H, Ar-H); 7.97-8.01 (m, 1H, Ar-H).
5		[(4-dietilcarbamoyl-fenil)-(1-tiofen-2-ilmetil-piperidin-4-il)-amino]-fluorobenzamida	1.16 (br s, 6H, CH ₂); 1.63-1.74 (m, 2H, CH ₂); 2.33 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3.24 (t, J=11Hz, 2H, NCH ₂); 3.40 (br s, 4H, NCH ₂); 3.57 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂); 4.39-4.45 (m, 1H, NCH); 4.54 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 6.67 (d, J=9.5Hz, 2H, Ar-H); 7.11-7.13 (m, 1H, Ar-H); 7.22-7.26 (m, 2H, Ar-H); 7.31 (d, J=3.5Hz, 1H, Ar-H); 7.39 (t, J=9.5Hz, 1H, Ar-H); 7.61 (d, J=6.5Hz, 1H, Ar-H); 7.80-7.82 (m, 1H, Ar-H); 7.97-8.01 (m, 1H, Ar-H).

Table 1 (Continued): Data Analytical para los ejemplos sintéticos

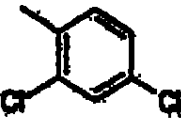
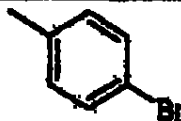
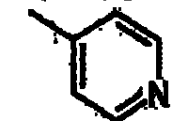
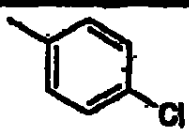
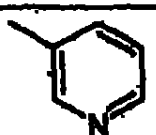
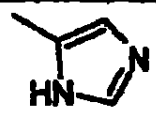
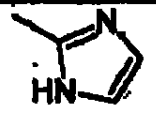
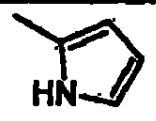
Ej: #	R ¹	Nombre	Datos NMR (400MHz, CD ₃ OD)
6		[[1-(2,4-dicloro-bencil)-piperidin-4-il]-(4-diethylcarbamoyl-fenil)-amino]-fluoro-benzamida	1.16 (br s, 6H, CH ₂); 1.67-1.77 (m, 2H, CH ₂); 2.31 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3.30-3.50 (m, 6H, NCH ₂); 3.59 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂); 4.42-4.48 (m, 3H, NCH and NCH ₂ Ar); 6.67 (d, J=9.5Hz, 2H, Ar-H); 7.23 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar-H); 7.38 (t, J=9.5Hz, 1H, Ar-H); 7.45-7.48 (m, 1H, Ar-H); 7.59 (d, J=8.5Hz, 1H, Ar-H); 7.66 (d, J=2Hz, 1H, Ar-H); 7.80 (J=2, 7.5Hz, 1H, Ar-H); 7.96-8.00 (m, 1H, Ar-H).
7		[(4-diethylcarbamoyl-fenil)-(1-tiazol-2-ilmetil-piperidin-4-il)-amino]-fluoro-benzamida	1.16 (br s, 6H, CH ₂); 1.77-1.82 (m, 2H, CH ₂); 2.33 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3.40-3.53 (m, 6H, NCH ₂); 3.71 (d, J=11Hz, 2H, NCH ₂); 4.48-4.53 (m, 1H, NCH); 4.93 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 6.73 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar-H); 7.30 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar-H); 7.39-7.43 (m, 1H, Ar-H); 7.77 (d, J=9Hz, 1H, Ar-H); 7.84 (d, J=5.5Hz, 1H, Ar-H); 7.93 (d, J=8Hz, 1H, Ar-H); 8.00-8.04 (m, 1H, Ar-H).
8		[[1-(4-Bromo-bencil)-piperidin-4-il]-(4-diethylcarbamoyl-fenil)-amino]-fluoro-benzamida	1.16 (br s, 6H, CH ₂); 1.64-1.75 (m, 2H, CH ₂); 2.30 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3.22-3.28 (m, 2H, NCH ₂); 3.42-3.53 (m, 6H, NCH ₂); 4.27 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4.38-4.46 (m, 1H, NCH); 6.67 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar-H); 7.24 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar-H); 7.36-7.41 (m, 3H, Ar-H); 7.63 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar-H); 7.80 (dd, J=2, 7.5 Hz, 1H, Ar-H); 7.97-8.00 (m, 1H, Ar-H).
9		[(4-diethylcarbamoyl-fenil)-(1-furmo-2-ilmetil-piperidin-4-il)-amino]-fluoro-benzamida	1.16 (br s, 6H, CH ₂); 1.63-1.73 (m, 2H, CH ₂); 2.32 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3.22-3.48 (m, 6H, NCH ₂); 3.53 (d, J=13Hz, 2H, NCH ₂); 4.37 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4.39-4.44 (m, 1H, NCH); 6.50-6.52 (m, 1H, Ar-H); 6.65-6.70 (m, 3H, Ar-H); 7.21 (d, J=3Hz, 2H, Ar-H); 7.39 (t, J=9.5Hz, 1H, Ar-H); 7.65 (s, 1H, Ar-H); 7.81 (dd, J=2, 7.5Hz, 1H, Ar-H); 7.90-8.01 (m, 1H, Ar-H).
10		[(4-diethylcarbamoyl-fenil)-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)-amino]-fluoro-benzamida	1.16 (br s, 6H, CH ₂); 1.85-1.94 (m, 2H, CH ₂); 2.31 (d, J=13Hz, 2H, CH ₂); 3.30-3.48 (m, 6H, NCH ₂); 3.60 (d, J=11Hz, 2H, NCH ₂); 4.45-4.51 (m, 1H, NCH); 4.68 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 6.69 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar-H); 7.24 (d, J=9.5Hz, 2H, Ar-H); 7.38 (t, J=9.5Hz, 1H, Ar-H); 7.82 (d, J=6.5Hz, 1H, Ar-H); 7.97-8.01 (m, 1H, Ar-H); 8.32 (d, J=7.5Hz, 2H, Ar-H); 8.58 (d, J=6.5Hz, 2H, Ar-H).

Tabla 1 (Continuación). Datos Analíticos para los compuestos sintéticos

Ej. #	R ¹	Nombre	Datos NMR (400MHz, CD ₃ OD)
11		[1-(4-Chlorobencil)-piperidin-4-il]-(4-diethylcarbamoil-fenil)-amino]-fluorobenzamida	1.14 (br s, 6H, CH ₃); 1.62-1.73 (m, 2H, CH ₂); 2.28 (d, J=15Hz, 2H, CH ₂); 3.23 (t, J=13Hz, 2H, NCH ₂); 3.39 (br s, 4H, NCH ₂); 3.50 (d, J=13Hz, 2H, NCH ₂); 4.26 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4.36-4.44 (m, 1H, NCH); 6.64 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar-H); 7.20 (d, J=9.5Hz, 2H, Ar-H); 7.36 (t, J=9.5Hz, 1H, Ar-H); 7.42-7.47 (m, 4H, Ar-H); 7.78 (dd, J=2, 7.5Hz, 1H, Ar-H); 7.94-7.98 (m, 1H, Ar-H).
12		[(4-diethylcarbamoil-fenil)-(1-piridin-3-ilmetil)-piperidin-4-il]-amino]-fluorobenzamida	1.15 (br s, 6H, CH ₃); 1.80 (g, J=12Hz, 2H, CH ₂); 2.29 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3.35-3.47 (m, 6H, NCH ₂); 3.60 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂); 4.42-4.49 (m, 1H, NCH); 4.60 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 6.66 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar-H); 7.22 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar-H); 7.35 (t, J=9.5Hz, 1H, Ar-H); 7.79 (d, J=6.5Hz, 1H, Ar-H); 7.94-7.98 (m, 1H, Ar-H); 8.11-8.15 (m, 1H, Ar-H); 8.78 (d, J=8.5Hz, 1H, Ar-H); 8.94 (d, J=5.5Hz, 1H, Ar-H); 9.14 (s, 1H, Ar-H).
13		[(4-diethylcarbamoil-fenil)-[1-(3H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amino]-fluorobenzamida	1.14 (br s, 6H, CH ₃); 1.79-1.85 (m, 2H, CH ₂); 2.31 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3.32-3.46 (m, 6H, NCH ₂); 3.60 (d, J=11Hz, 2H, NCH ₂); 4.41-4.47 (m, 1H, NCH); 4.50 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 6.67 (d, J=9.5Hz, 2H, Ar-H); 7.22 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar-H); 7.36 (t, J=9.5Hz, 1H, Ar-H); 7.80 (d, J=5.5Hz, 1H, Ar-H); 7.86 (s, 1H, Ar-H); 7.95-7.99 (m, 1H, Ar-H); 9.05 (d, J=2Hz, 1H, Ar-H).
14		[(4-diethylcarbamoil-fenil)-[1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amino]-fluorobenzamida	1.14 (br s, 6H, CH ₃); 1.79-1.85 (m, 2H, CH ₂); 2.31 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3.32-3.46 (m, 6H, NCH ₂); 3.60 (d, J=11Hz, 2H, NCH ₂); 4.41-4.47 (m, 1H, NCH); 4.50 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 6.67 (d, J=9.5Hz, 2H, Ar-H); 7.22 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar-H); 7.36 (t, J=9.5Hz, 1H, Ar-H); 7.80 (d, J=5.5Hz, 1H, Ar-H); 7.86 (s, 1H, Ar-H); 7.95-7.99 (m, 1H, Ar-H); 9.05 (d, J=2Hz, 1H, Ar-H).
15		[(4-diethylcarbamoil-fenil)-[1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amino]-fluorobenzamida	1.13 (br s, 6H, CH ₃); 1.58-1.69 (m, 2H, CH ₂); 2.29 (d, J=13Hz, 2H, CH ₂); 3.10 (d, J=11Hz, 1H, NCH); 3.14 (d, J=11Hz, 1H, NCH); 3.38 (br s, 4H, NCH ₂); 3.47 (d, J=13Hz, 2H, NCH ₂); 4.21 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4.31-4.39 (m, 1H, NCH); 6.12 (m, 1H, Ar-H); 6.29 (s, 1H, Ar-H); 6.63 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar-H); 6.83-6.84 (m, 1H, Ar-H); 7.20 (d, J=9Hz, 2H, Ar-H); 7.35 (t, J=9.5Hz, 1H, Ar-H); 7.77-7.79 (m, 1H, Ar-H); 7.94-7.98 (m, 1H, Ar-H); 10.60 (br s, 1H, NH).

Composiciones Farmacéuticas

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

Una ruta 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, se pueden usar vehículos farmacéuticamente aceptables inertes que pueden ser tanto sólidos como 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, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes o agentes desintegrantes de tabletas, también puede ser un material de encapsulamiento.

En el caso de polvos, el vehículo es un sólido dividido finamente que está en mezcla con el componente activo finamente dividido. En el caso de las tabletas, el componente activo está mezclado con el vehículo que tiene las propiedades ligantes necesarias, en proporciones apropiadas y compactadas 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 de tamaños convenientes 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, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromohidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metinitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocilato, tnetoduro y benzatina

Ejemplos de sales farmacéuticamente no aceptables dentro del alcance de esta invención incluyen, lodohidrato, 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 aceptables preferidas son los clorhidratos, sulfatos y bitartratos. Se prefieren particularmente las sales de 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 en la cual el componente activo (con o sin otros vehículos) esté rodeado por un vehículo que de esta forma esté 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 acuosa de polietilenglicol.

21 52 55

Las soluciones acuosas para administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y adicionando colorantes apropiados, agentes sabonzantes, 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 en 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 unitaria puede ser una preparación empaçada, en donde el empaque contiene cantidades discretas de las preparaciones, tales como tabletas empaçadas, cápsulas y polvos en viales o ampolletas. La forma de dosis unitaria también puede ser una cápsula, cachet o incluso la tableta, o puede ser un número apropiado de cualquiera de estas formas empaçadas.

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 de agitación 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, pH 7.4). Los cerebros fueron homogenizados con un politron durante 15 segundos (para ratones) o 30 segundos (para ratas) en buffer de lisis enfriado con hielo (Tris 50 mM, pH 7.0, 2.5 mM EDTA, con fenilmetilsulfonil fluoruro adicionado justo antes de usar un patrón de 0.5 mM a 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 un patrón de 0.1 mM a 0.1 M en etanol), incubadas en hielo durante 15 minutos, luego homogenizadas

SC
22
53

con un polítron 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 SDS.

Ensayos de ligamiento (enlace)

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 enlace (Tris 50 mM, MgCl₂ 3 mM, 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 µm, y al cual se le había adicionado recientemente aprotinina 5 µg/ml, bestatin 10 µM, diprotin A 10 µM, sin 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 los ligamentos totales (TB) y no específicos (NS) en presencia y ausencia de naloxona 10 µM, respectivamente. Los tubos fueron vorticiados e incubados a 25°C durante 60-75 minutos, tiempo después del cual los contenidos fueron rápidamente filtrados al vacío y lavados con aprox. 12 ml/tubo congelado de buffer de lavado (Tris 50 mM, pH 7.0, MgCl₂ 3mM), a través de filtros GF/B (Whatman) remojados previamente durante al menos 2 horas en polietilénimina al 0.1%. La radiactividad 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 Top Count (Packard) después de adicionarles 50 µl 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] ^{35} S es combinado con los compuestos 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 de GTP [γ] ^{35} S en estas membranas. Los valores EC_{50} 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 medida a través de receptores delta.

Procedimiento para el GTP en 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 ligando GTP [γ]S (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, $MgCl_2$ 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 EC_{50} y E_{max} 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] ^{35} S por pozo (0.11 - 0.14 nM). El ligamiento máximo y basal estimulado se determinó 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 IC_{50} 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-Prussoff. Los valores promedio $\pm$ S.E.M. de IC_{50} , 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
1-15	0 247- 5 405	0 115- 338 89	84 69- 110 25	0 563- 73 672	100 1- 176 86	0 807- 48 164	93 36- 163 19

Expenmentos de Saturación del Receptor

Los valores K_d de radioligandos se determinaron llevando a cabo ensayos de ligamiento 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 radioligando específico se expresó como pmol/mg de proteína de membrana Los valores de K_d y B_{max} de los expenmentos 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 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 aprox. 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 retro 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 sene. Los estímulos siempre se presentaron de forma consecutiva, ya sea ascendente o descendientemente. En ausencia de respuesta de retro de la garra al cabello seleccionado inicialmente, se presentaba un estímulo más fuerte, en caso de retro 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 comenzó cuando ocurrió el primer cambio en la respuesta, es decir, cuando el 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 retro, O = retro, y el umbral del 50% de retro se interpoló usando la fórmula

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

donde X_f = valor del último cabello von Frey usado (unidades log), K = valor tabular (de Chaplan et al (1994)) para el modelo de respuestas positivas/negativas, y δ = es la diferencia promedio 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:

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

ADMINISTRACION 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 es liberado 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

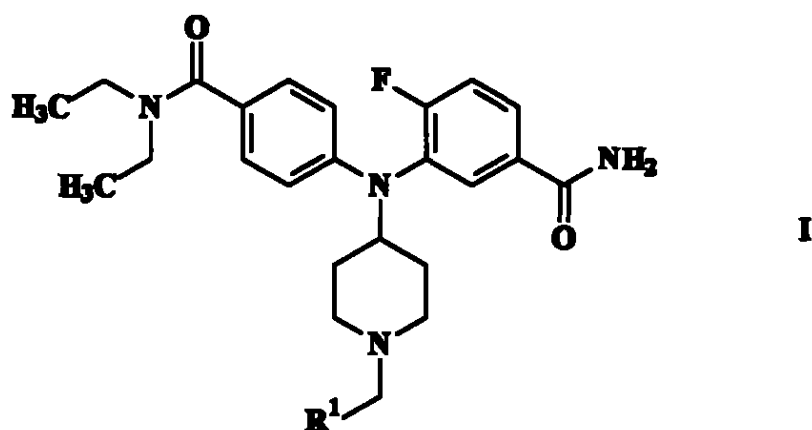
El animal (ratón) es observado por un período de 20 minutos, anotando y compilando el número de ocurrencias (reflejo de Wrthing) al final del experimento. Los ratones son mantenidos en jaulas individuales tipo "caja de zapato" con camas de contacto. Usualmente se observan un total de 4 ratones al mismo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

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



en donde,

R¹ es seleccionado de cualquiera de los siguientes compuestos

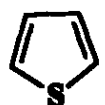
(i) Fenilo



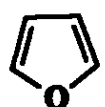
(ii) piridinilo



(iii) tienilo



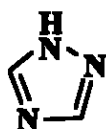
(iv) furanilo



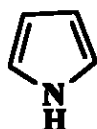
(v) imidazolilo



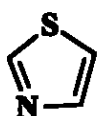
(vi) triazolilo



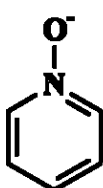
(vii) pirrolilo



(viii) tiazolilo



(ix) pindil-N-oxido



en donde cada anillo fenilo R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 pueden independientemente sustituirse adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, NO_2 , CF_3 , alcoxi C_1-C_6 , cloro, flúor, bromo y yodo, y las sales de estos

2 Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde cada anillo fenilo R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 puede independientemente ser sustituido adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, CF_3 , cloro, flúor, bromo y yodo

3 Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde cada anillo fenilo R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 puede independientemente ser adicionalmente sustituido por un grupo metilo

4 Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde R^1 es pindinilo, pirrolilo, tienilo o furanilo

5 Un compuesto según la Reivindicación 1, seleccionado de cualquiera de los siguientes

[(1-Bencil-pipendin-4-il)-(4-dietil-carbamoil-fenil)-amino]-fluoro-benzamida,

[(4-Dietilcarbamoil-fenil)-(1-pindin-2-ilmetil-pipendin-4-il)-amino]-fluoro-benzamida,

[(4-Dietilcarbamoil-fenil)-(1-tiofen-3-ilmetil-pipendin-4-il)-amino]-fluoro-benzamida,

[(4-Dietilcarbamoil-fenil)-(1-furan-3-ilmetil-pipendin-4-il)-amino]-fluoro-benzamida,

[(4-Dietilcarbamoil-fenil)-(1-tiofen-2-ilmetil-pipendin-4-il)-amino]-fluoro-benzamida,

[[1-(2,4-Dicloro-bencil)-pipendin-4-il]-(4-dietilcarbamoil-fenil)-amino]-fluoro-benzamida,

[(4-Dietilcarbamoil-fenil)-(1-tiazol-2-ilmetil-pipendin-4-il)-amino]-fluoro-benzamida,

[[1-(4-Bromo-bencil)-pipendin-4-il]-(4-dietilcarbamoil-fenil)-amino]-fluoro-benzamida,

[(4-Dietilcarbamoil-fenil)-(1-furan-2-ilmetil-pipendin-4-il)-amino]-fluoro-benzamida,

[(4-Dietilcarbamoil-fenil)-(1-pindin-4-ilmetil-pipendin-4-il)-amino]-fluoro-benzamida,

[[1-(4-Cloro-bencil)-pipendin-4-il]-(4-dietilcarbamoil-fenil)-amino]-fluoro-benzamida,

[(4-Dietilcarbamoil-fenil)-(1-pindin-3-ilmetil-pipendin-4-il)-amino]-fluoro-benzamida,

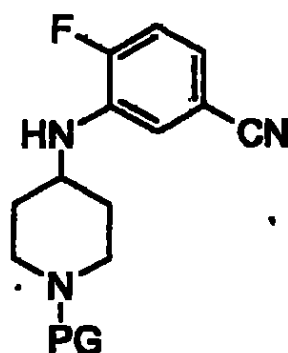
{{(4-Dietilcarbamoil-fenil)-[1-(3H-imidazol-4-ilmetil)-pindin-4-il]-amino}-fluoro-benzamida

{{(4-Dietilcarbamoil-fenil)-[1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-pipendin-4-il]-amino}-fluoro-benzamida, y

{{(4-Dietilcarbamoil-fenil)-[1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-pipendin-4-il]-amino}-fluoro-benzamida

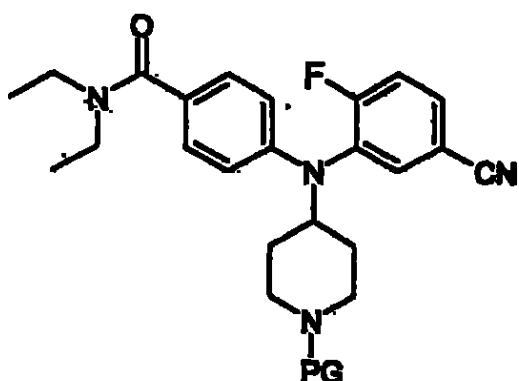
6 Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de sus sales de clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, tartrato, difluoroacetato o citrato

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



II

donde PG es un grupo protector uretano como Boc y CBZ, o bencilo o un grupo protector bencilo sustituido como el 2,4-dimetoxibencilo, con N,N-diethyl-4-bromobenzamida, usando un catalizador de paladio, por ejemplo $(Pd_2(dba)_3)$, en presencia de una base como *tert*-Butóxido de Sodio para producir los compuestos de la fórmula general III



III

el cual es posteriormente desprotegido bajo condiciones estándar y alquilado bajo condiciones reductoras con un compuesto de la fórmula general R^1-CHO para producir compuestos de la fórmula general I

8 Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en terapia

9 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, la ansiedad o los desórdenes gastrointestinales funcionales

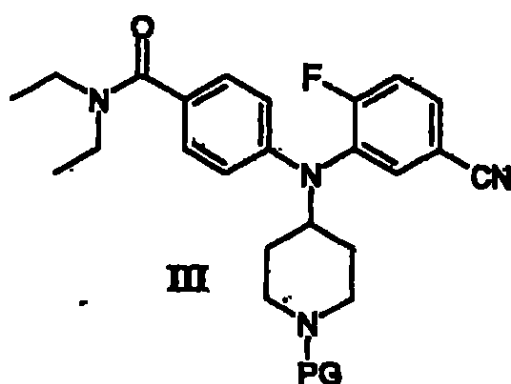
10 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I según la Reivindicación 1, como un ingrediente activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable

11 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

12 Un método para el tratamiento de desórdenes gastrointestinales funcionales en el 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.

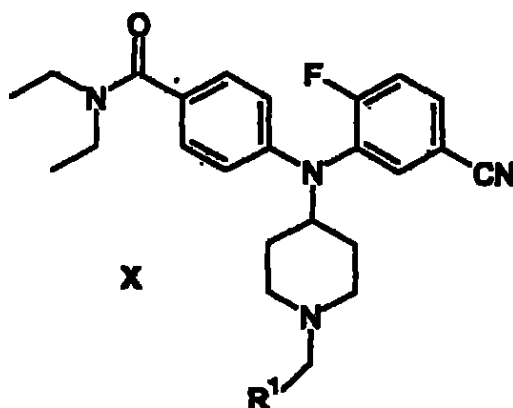
13 Un método para el tratamiento de daños en la columna, en el cual se administra una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, a un sujeto que sufre de daño en la columna (espinal)

14 Un compuesto de la Fórmula III



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

15 Un compuesto de la Fórmula General X.



donde R¹ es seleccionado de cualquiera de los compuestos tales como fenilo, pindinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, tiazolilo o pindil-N-oxido

Donde PG es un grupo protector uretano como Boc y CBZ, o bencilo o un grupo protector bencilo sustituido como el 2,4-dimetoxibencilo

68
63

DECLARACION BAJO LA REGLA 4.17 PCT

(Que acredita el traspaso del inventor al solicitante)

SOLICITUD DEL PCT

100372-1 WO

Original (para PRESENTACION) – impreso el 15 05 2002 01 05 36 AM

VIII	DECLARACIONES	NÚMERO DE DECLARACIONES	
VIII-1	Declaración en cuanto a la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaraciones en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro internacional, para solicitar y que se otorgue una patente	1	
VIII-3	Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro internacional, para reivindicar la prioridad de una solicitud anterior	-	
VIII-4	Declaración de inventoría (únicamente para el propósito de designación de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración en cuanto a las revelaciones no perjudiciales o excepciones de falta de novedad	-	

SOLICITUD DEL PCT

100372-1 WO

Original (para PRESENTACION) – impreso el 15 05 2002 01 05 36 AM

VIII-2-1	Declaración: Derecho de solicitar y que se otorgue una patente Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro internacional, para solicitar y que se otorgue una patente (Reglas 4 17(ii) y 5 1bis 1(a)(ii)), en un caso en que la declaración no sea apropiada de conformidad con la Regla 4 17(iv) Nombre	en relación con esta solicitud internacional ASTRAZENECA AB tiene derecho a solicitar y a que se le otorgue una patente en virtud de los siguiente:
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de BROWN, William a ASTRAZENECA AB, fechada el 01 de junio de 2001 (01.06 2001)
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de GRIFFIN, Andrew a ASTRAZENECA AB, fechada el 01 de junio de 2001 (01.06.2001)
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de WALPOLE, Christopher a ASTRAZENECA AB, fechada el 01 de junio de 2001 (01.06.2001)
VIII-2-1 (ix)	Esta declaración se hace con el fin de	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

Aspirazencia.
CASO: 100372

4/6

PCT REQUEST

100372-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.05.2002 01.05.38 PM

670

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	-	

*

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 15 05 2002 01:05:36 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 (iv)		an assignment from BROWN, William to ASTRAZENECA AB, dated 01 June 2001 (01.06.2001)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from GRIFFIN, Andrew to ASTRAZENECA AB, dated 01 June 2001 (01.06.2001)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from WALPOLE, Christopher to ASTRAZENECA AB, dated 01 June 2001 (01.06.2001)
VIII-2-1 (ix)	This declaration is made for the purposes of	all designations except the designation of the United States of America

72
67

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 43100167 00000000

Folios: 71

Fecha (ORD): 2003-11-12 16:52:30

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 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] 34
- ♦ 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 []

ANDREA 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° 00504

ASUNTO:

Radicación N°
Solicitud Internacional
Fecha Inicio fase nacional
Trámite
Evento
Actuación
Folios

03 - 100187 ✓
PCT/SE02/00945
18/12/2003 ✓
011
379
430
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 ENF 2004

202059