



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

03-100168

21 EXPEDIENTE N°

54 TITULO "DERIVADOS DE 4-(FENIL-(PIPERIDIN-4-IL)-AMINO)BENZAMIDA Y SUS USOS

PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR LA ANSIEDAD O DESÓRDENES GASTROINTESTINALES"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 211/58 A61 K 31/44 68

71 SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO Södertälje Suecia

74 REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

T P 10 784
Código 231

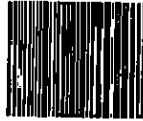
22 BOGOTA, D C 12 NOV 2003

7610,0

GF

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 100168 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 03100168 00000000 Folios 62
Fecha (AMD) 2003 11 12 16 53 22
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 _____

Numero _____

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 _____

Numero **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**Nacionalidad o Domicilio **CANADA**

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No **PCT/SE02/00955**Fecha **16-05 2002**Publicación Internacional No **WO 02/094784 A1**Fecha **28 11 2002**

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 2001

0101771-4

⑨

Comprobante de Pago No 03 79.974Fecha **Noviembre 4, 2003**

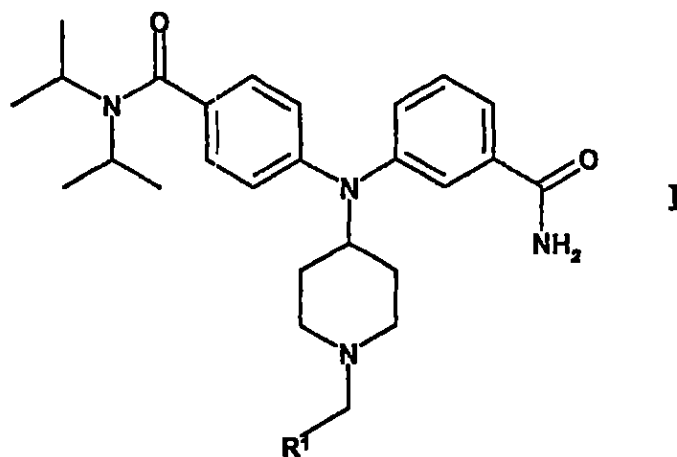
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Declaraciones (Declaración bajo la Regla 4.17 PCT que acredita el traspaso 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 relacionado parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción

11

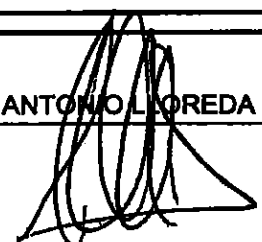
FIGURA CARACTERISTICA.



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA 

C C 17 159 681 Btá T P 10 784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radscacion 03100168 00000000
Fecha (AMD) 2003 11 12 16 53 22
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios 02

NIT 800176089 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 03 79 974
FECHA NOVIEMBRE 4 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110 6	13591433	04/11/2003	5 304 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01 01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	400 000 00
		TOTAL	\$ 400 000 00

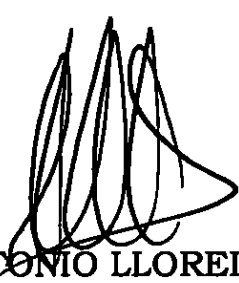
SON CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogota 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 esta presentando con esta solicitud En consecuencia, ruego a usted reconocer la personeria de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en el contenida



JOSE ANTONIO LLOREDA

T P No 10 784

Codigo 231

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 Celebioglu
Coordinador de Trámites

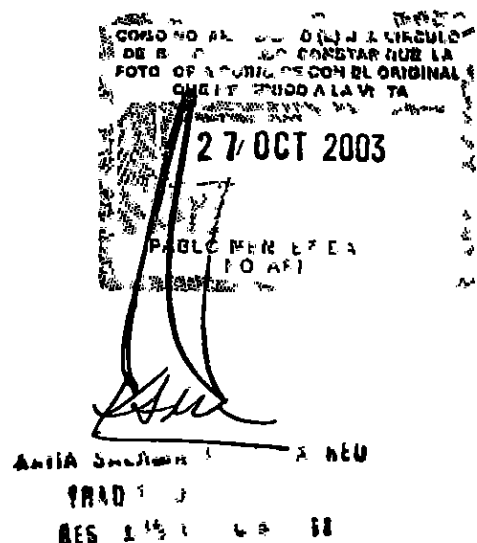
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLES Y
ESPAÑOL

Firmado (Anne-Marie Bonde)
Notano Publico

Fecha Agosto 30 2000

Sello Notano Publico
Anne Marie Bonde
Estocolmo



**CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO, SUECIA
No 002886**

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

Fecha 09-01 2000

Firmado **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

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

Firmado **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

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

Firmado (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafe de Bogota D C

A 14329

222

11/10
SANTOS DE VILA RICA
SANTOS DE VILA RICA

CHINATOWN PHOTO (B) DEL CIRCULO
B. HOPKINS. QD CONSTAR QUE LA
TN UCCIA. MS ECCO E ORIGINAL
CHE RISTORNO A LA VISTA

27 OCT 2003

PAUL J.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

538968
KAY
2/6/90

Paul 2013

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

con domicilio en

S-151 85 Södertälje, Suecia

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO domiciliados en Bogotá Colombia con oficinas en dicha ciudad Calle 72 No 5 83 piso 6º nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales con el fin de dar cumplimiento al paragrafo lo del artículo 543 del decreto 410 de 1971

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

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

Dado y firmado

The unde signed

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

of

S-151 85 Södertälje, Sweden

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

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

27 OCT 2003

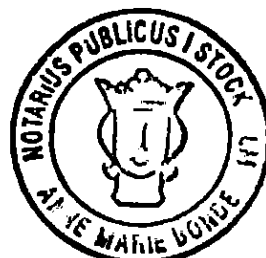
We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property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

Given and signed this

AstraZeneca AB

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 dias 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 {ss
Condado de STOCKHOLM

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

AB de AstraZeneca
la compañía nombrada en el documento que
antecede una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
Estados Unidos de América domiciliada en la ciudad
de Estocolmo, Suecia, Condado de
Estado de Estados Unidos de
América y legalmente constituida para un periodo de
duración que aun no ha determinado que el
declarante está a autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder que el sello estampado por
el 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 e te
instrumento esta 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 Publico)



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

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

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

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

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

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

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

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

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

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

Ex officio

Anne-Marie Bonde
Notary Public

7

CERTIFICADO QUE DEBE EXPEDIR EL CONSUL DE COLOMBIA

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

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

_____, Estados Unidos de América y

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

COMO AGENTE DEL CIRCULO
DE SUSCRIPCIONES
NOTOCOPIA CONFECCIONADA CON EL ORIGINAL
QUE HA TENIDO A LA VISTA
27 OCT 2003
PABLO MENDOZA
NOTA

CONSUL DE COLOMBIA

Expediente No		030100168	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		
Observaciones No Contiene Arte Final			

ES - GOV. MO, SUZERIA
Fecha 2000-09-01 No 002886

Aunt-Memo Bowde, Ndano Polaris,
Estados Unidos, Euzer.

M Smith

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



C E R T I F I C A

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

que existe de conformidad con las leyes de **Suecia**

Fecha 11 2000 -09- 01 No 209

PAGADO
1 sobre 10 de Timbre
Sede
derechos Consulares
Cien
col. e. US\$ 7
dólares US\$ 100

SONO NOTARIO DEBATO (R) DEL CIRCULO
DE NOTARIA HACIO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONFORMA CON EL ORIGINAL
QUE ME TENGO LA JETA

27 OCT 2003

FAE OR

JEFF DE LEGALITACIÓ

700 5-18-51

RESPO S 111 3

RECIBI 10 FEB 41-FA
LAS FUNCIONES II CIGDAS

~~SECRET~~

3/5/7

Emily

10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846,

12
9

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 100373 1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como donde aplique el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/SE 02/00955	Fecha de registro internacional (día/mes/año) Mayo 16 2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) Mayo 18 2001
Solicitante ASTRAZENECA AB et al		

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

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

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

1 Bases del reporte

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

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23 1(b)).

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

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita

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

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador

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

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

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

3 ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II)

4. Respecto al título

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así

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

5 Respecto al resumen

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38 2(b) según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

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

☐ como lo sugirió el solicitante

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/00955

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 25/00

Segun la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o segun la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de simbolos 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 DATA

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento con indicación donde sea apropiado de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
X	STN International File CAPLUS CAPLUS accession no 2000 530560 Podlogar Brent L et al Síntesis y evaluación de 4 (N N diarilamino) piperidinas con alta selectividad por el receptor delta opioide Un estudio combinado de acoplamiento 30 QSAR y ligando (Compounds RN 297750-45 9) & drug Des Discovery (2000) 17(1) 34 50	1 13 15 16
P X	WO 0146263 A1 (ASTRAZENECA AB) junio 28 2001 (28 06 01)	1 13 15 16
X	WO 9828270 A1 (ASTRA PHARMA INC ET AL) Julio 2 1998 (02 07 98)	1 13 15 16

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

Categorías especiales de documentos citados

A documento que define el estado general de la técnica el cual no se
considera de relevancia particular

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

L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de
prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra
citación u otra razón especial (segun 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 esta en conflicto con la
solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta
la invención

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

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

& documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

17 de Septiembre de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

18 09 2002

Nombre y dirección de correo de ISA

Swedish Patent Office

Box 5055 S 102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

Solveig Gustavsson/ELY

Telefono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT ISA 210 (segunda hoj) (J 1 1998)

74
11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/SE02/00955

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

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

- 1 ☒ Reivindicaciones Nos 12 14
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 estan diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oracion de la Regla 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 multiples en esta solicitud internacional asi

- 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 solo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante este informe de búsqueda internacional cubre unicamente 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 invencion 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

12 18

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No
PCT/SE 02/00955

Las reivindicaciones 12 a 14 se refieren a metodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugia o por terapia/ métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal/ Regia 39 1 (iv) Sin embargo una busqueda ha sido ejecutada para estas reivindicaciones La busqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos y/o composiciones

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/SE 02/00955

26
13

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

ANKOM 14
2002-09-20

2002-09-20 14

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THIS INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year) 18-09-2002

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International filing date
(day/month/year) 16-05-2002

Applicant
AstraZeneca AB
et al

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

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

Where? To the International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 Switzerland
Facsimile No. (41 22) 740 435

For more detailed instructions, see notes on the accompanying sheet

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

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

- 4 Further action(s)** The applicant is reminded of the following

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

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

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

Name and mailing address of the ISA/
Patent och registreringsverket
Box 5065
S-102 42 STOCKHOLM
Telephone No. 08 667 72 68

TLUX
17978
PATOREG S

Authorized officer

Maj Strähle

Telephone No 08 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCI Article 18 and Rules 43 and 44)

AB
15

Applicant's or agent's file reference 100373-1 WO	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as where applicable item 5 below	
International application No PCT/SE 02/00955	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 02/00955

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 25/00

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-diarlamino) 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 --	1-13,15-16
P,X	WO 0146263 A1 (ASTRAZENECA AB), 28 June 2001 (28 06 01) ---	1-13,15-16
X	WO 9828270 A1 (ASTRA PHARMA INC ET AL), 2 July 1998 (02 07 98) -- -----	1-13,15-16

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

* Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E earlier application or patent but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

& 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/SE02/00955

20
17

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. 12-14
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/SE02/00955

34
18

Claims 12-14 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39 1 (iv) Nevertheless, a search has been executed for these claims The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

02/09/02

International application No
PCT/SE 02/00955

22
19

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

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Noviembre 28 de 2002 (28 11 2002)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 02/094784 A1

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

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/SE02/00955

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

(25) Idioma de registro Inglés

(26) Idioma de Publicación Inglés

(30) Información de Prioridad
0101771-4 Mayo 18 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 e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente)
BROWN William [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 Christopher [GB/CA] AstraZeneca R & D Montreal 7171 Frederick Banting, St Laurent, Montreal Québec H4S 1Z9 (CA)

(74) Agentes 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 JI 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 Eurasiática (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM) Patente Europea (AT BE, CH CY DE DK ES FI FR, GB GR, IE IT LU MC NL, PT SE, TR) Patente OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML, MR NE, SN TD TG)

Declaraciones según la Regla 4 17

en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4 17 (ii)) para las siguientes designaciones AF AG AL, AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ, CA CH CN CO CR, CU CZ, DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR, HU ID IL, IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR, LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL, PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ, VN YU ZA ZM ZW Patente ARIPO (GH GM KE LS MW MZ SD SL, SZ TZ UG ZM ZW) Patente Eurasiática (AM AZ, BY KG KZ, MD RU TJ TM), Patente Europea (AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR, IE IT LU MC NL, PT SE TR) Patente OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML, MR NE SN TD TG)

de la calidad de inventor (Regla 4 17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente

Publicado

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

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse 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 Son revelados y reivindicados en la presente solicitud compuestos de formula general I [la formula quimica puede ser insertada aqui Por favor ver copia en papel] R₁ se selecciona de uno cualquiera de fenilo piridinilo tienilo furanilo imidazolilo pirrolilo triazolilo tiazolilo y N oxido de piridina donde cada anillo fenilo R₁ y anillo heteroaromático R₁ pueden ademas 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 fluor bromo y yodo Los sustituyentes en el anillo fenilo y en el anillo heteroaromatico pueden ocurrir en cualquier posicion de dicho sistema de anillo así como tambien las sales y composiciones farmaceuticas que comprenden los novedosos compuestos y su uso en terapia en particular en el manejo del dolor la ansiedad y desordenes gastrointestinales funcionales

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) International Publication Date
28 November 2002 (28.11 2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094784 A1

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

MX MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(21) International Application Number PCT/SE02/00955

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

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
0101771-4 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

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

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 'Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations' appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

WO 02/094784 A1

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

(57) Abstract: Compounds of general formula I [Chemical formula should be inserted here. Please see paper copy] 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 independently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents selected
from straight and branched C₁-C₆alkyl, NO₂, CF₃, C₁-C₆alkoxy, 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 or functional gastrointestinal disorders

25
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 100373 1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No PCT/SE02/00955	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 7 CO7D 211/58 401/06 407/06 409/06 417/06 A61K 31/4468 31/4523 A61P 25/04 25/00		
Solicitante AstraZeneca AB et al		

1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36

2 Este REPORTE consta de un total de 4 paginas incluyendo la carátula

☐ Este reporte tambien esta acompañado de ANEXOS es decir paginas de descripcion reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o paginas 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 _____ pagina

3 Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes items

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinion respecto a novedad nivel inventivo y aplicabilidad Industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invencion
- V ☒ Afirmacion razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad nivel inventivo o aplicabilidad industrial citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmacion
- 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 terminacion de este reporte 27.08.2003
Nombre y direccion de la autoridad internacional de examen preliminar Patent och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S 102 42 STOCKHOLM PATOREG S Facsimile No 08 667 72 88	Funcionario autorizado Solveig Gustavsson/EÖ Telefono No 08 782 25 00

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No

PCT/SE02/00955

I Bases del reporte

1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional *

- ☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente
☐ la descripción

Páginas _____ según se presentaron originalmente
 Páginas _____ presentadas con la demanda
 Páginas _____ presentadas con la carta de _____

- ☐ las reivindicaciones

Páginas _____ según se presentaron originalmente
 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 _____ según se presentaron originalmente
 Páginas _____ presentadas con la demanda
 Páginas _____ presentadas con la carta de _____

- ☐ la secuencia que enumera parte de la especificación

Páginas _____ según se presentaron originalmente
 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
☐ registrado 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 presentó
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita

4 Las modificaciones han resultado en la cancelación de

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

5 Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70 2 (c))

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo

14 a las que se hace referencia en este reporte como presentadas originalmente y se anexan a este reporte ya que no contienen enmiendas (Regla 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

24 25

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No

PCT/SE02/00955

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

1 Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio) o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos 12 14

Porque

☒ dicha solicitud internacional o dichas reivindicaciones Nos 12 14 se relaciona con el siguiente asunto materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar)

Ver Regla 67 1 (iv) del PCT Metodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia también como metodos de diagnostico

☐ la descripción reivindicaciones o dibujos (indican 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 reporte 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 aminoácida 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

25 28

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No
PCT/SE02/00955

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

1

Afirmacion

Novedad (N)	Reivindicaciones	1 11 15 16	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	7 8, 15 16	SI
	Reivindicaciones	1 6, 9 11	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1 11 15 16	SI
	Reivindicaciones		NO

2

Citas y explicaciones (Regla 70 7)

D1) WO 9828270 A1

D2) STN International File CAPLUS CAPI US accession no 2000 530560

Los compuestos de las actuales reivindicaciones se incluyen en la formula 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 9 a 11 son considerados novedosos

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

Las reivindicaciones 1 a 6 y 9 a 11 se refieren a una seleccion de compuestos de acuerdo con la formula general en D1 Tal selección puede unicamente 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 preparacion o los compuestos intermediarios de acuerdo con las reivindicaciones 7 a 8 y 15 a 16

En consecuencia se considera que las reivindicaciones 7 a 8 y 15 a 16 tienen novedad y nivel inventivo

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To Global Intellectual Property AstraZeneca 151 85 SÖDERTÄLJE	CODE	DATE	NTD
	ANKOM 02 SEP 2003		
	DATA ENTERED		
FINAL CHECK		Date of mailing (day/month/year)	
		01-09-2003	
Applicant's or agent's file reference 100373-1 WO		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No PCT/SE02/00955	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.

Name and mailing address of the IPEA/ Patent och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-687 72 88	Telex 17878 PATOREG-S	Authorized officer Monica Norlin
		Telephone No. 08 782 25 00
	CODE CA E V D	
	REC'D SEP 05 2003 C PUS	
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100373-1 WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/SE02/00955	International filing date (day/month/year) 16 05 2002	Priority date (day/month/year) 18 05 2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC: C07D 211/58, 401/06, 407/06, 409/06, 417/06, A61K 31/4468, 31/4523, A61P 25/04, 25/00		
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

CODE	DATE	NTD
ANKOM 02 SEP 2003		GIPS
DATA ENTERED		
FACIAL CHECK		

Date of submission of the demand 04 12 2002	Date of completion of this report 27 08 2003
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent och registreringsvekt Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer Solveig Gustavsson/EÖ Telephone No. 08-782 25 00

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/00955

34
28

I Basis of the report

1 With regard to the elements of the international application *

☒ the international application as originally filed☐ the description

pages _____ as originally filed

pages _____ filed with the demand

pages _____ filed with the letter of _____

☐ the claims

pages _____ as originally filed

pages _____ as amended (together with any statement) under article 19

pages _____ filed with the demand

pages _____ filed with the letter of _____

☐ the drawings

pages _____ as originally filed

pages _____ filed with the demand

pages _____ filed with the letter of _____

☐ the sequence listing part of the description

pages _____ as originally filed

pages _____ filed with the demand

pages _____ filed with the letter of _____

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

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

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

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

☐ contained in the international application in written form☐ filed together with the international application in computer readable form☐ furnished subsequently to this Authority in written form☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:☐ the description, pages _____☐ the claims, Nos. _____☐ the drawings, sheet/fig. _____5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2 (c)) **

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

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item I and annexed to this report

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/00955

282
29

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. 12-14

because

☒ the said international application or the said claims Nos. 12-14
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/SE02/00955

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 11, 15-16</u>	YES
	Claims	<u></u>	NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>7 8, 15-16</u>	YES
	Claims	<u>1-6, 9-11</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1 11, 15-16</u>	YES
	Claims	<u></u>	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 9-11 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 9-11 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 shows some other closely related compounds with the same use, which are substituted with a hydroxy-group instead of the amide

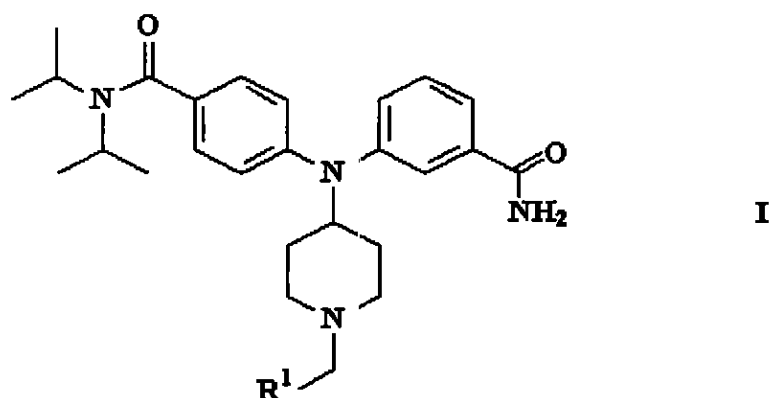
None of the documents show the process for preparation or the intermediate compounds according to claims 7-8 and 15-16

Consequently, claims 7-8 and 15-16 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 Invención

Son revelados y reivindicados en la presente solicitud compuestos de formula 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 fluor 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 sus 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 inmunomodulatorias.

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 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 aun existe la necesidad de agonistas δ selectivos que tengan no solo una selectividad mejorada sino un perfil mejorado de efectos colaterales.

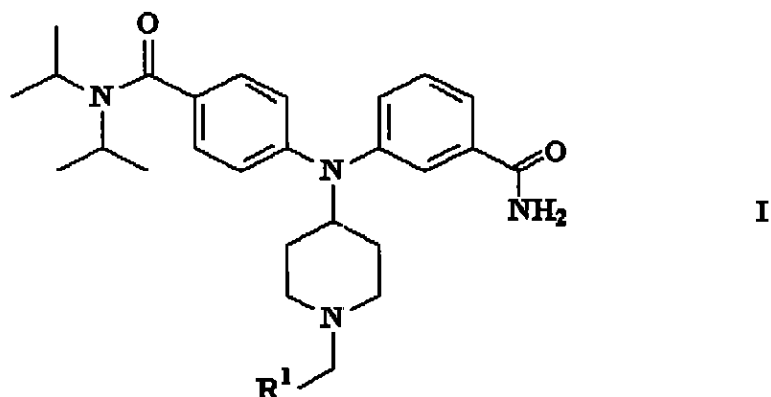
De este modo el problema fundamental de esta invencion fue el de encontrar analgésicos nuevos con efectos analgésicos mejorados y con un perfil mejorado de efectos colaterales con respecto a los agonistas μ actuales asi como eficacia sistémica mejorada

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

Actualmente hemos encontrado ciertos compuestos que muestran propiedades mejoradas sorprendentes 1 a potencia mejorada del agonista δ potencia in vivo farmacocinética biodisponibilidad estabilidad in vitro y/o menor toxicidad

Esquema de la Invención

Los compuestos nuevos segun esta invención se definen segun la fórmula I



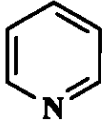
En donde

R¹ es seleccionado de

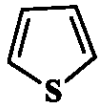
(i) fenilo



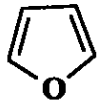
(ii) piridinilo



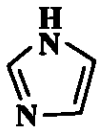
(iii) tienilo



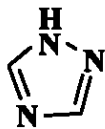
(iv) furanilo



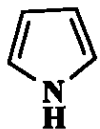
(v) imidazolilo



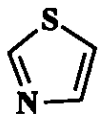
(vi) triazolilo



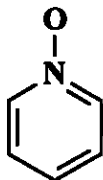
(vii) pirrolilo



(viii) tiazolilo



(ix) piridil N oxido



en donde cada anillo fenilo R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 pueden opcional e independientemente sustituirse adicionalmente 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 fluor 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) heteroaromáticos R^1 son sustituidos los sustituyentes preferidos se seleccionan de cualquiera de los compuestos entre CF_3 metilo yodo bromo fluor y cloro

Una realización adicional de esta invención es un compuesto segun la figura I en donde R^1 es como se definió anteriormente y cada anillo fenilo R^1 y anillo heteroaromático R^1 puede independientemente ser sustituidos adicionalmente por un grupo metilo

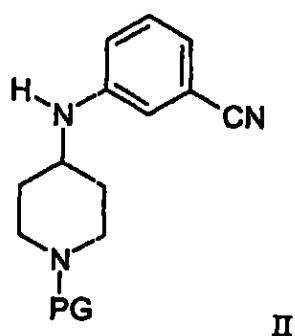
Una realización adicional de esta invención es un compuesto segun la figura I en donde R^1 es fenilo pirrolilo piridinilo tienilo o furanilo opcionalmente con 1 o 2 de los sustituyentes preferidos sobre el anillo fenilo R^1 o anillo heteroaromático R^1

Otra realizacion de esta invención es un compuesto de la figura I en donde R^1 es fenilo pirrolilo o piridinilo opcionalmente con 1 o 2 de los sustituyentes preferidos sobre el anillo fenilo R^1 o anillo heteroaromatico R^1

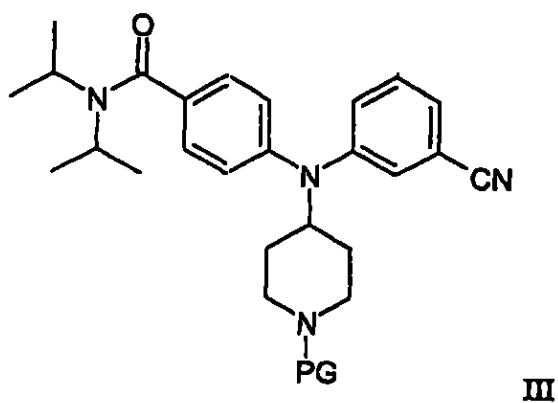
Otra realización de esta invención es un compuesto de la figura I en donde R^1 es tienilo o furanilo opcionalmente con 1 o 2 de los sustituyentes preferidos sobre el anillo heteroaromático R^1

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

La reacción del paso c en el Esquema I *vide infra* se lleva a cabo por la reacción de un compuesto intermediario de la fórmula general 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-diisopropil-4-bromobenzamida usando un catalizador de paladio por ejemplo tris(dibencilidenacetona)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 fórmula general III



los cuales son posteriormente desprotegidos bajo condiciones estándar hidrolizados bajo condiciones básicas y alquilados usando cualquiera de lo siguiente

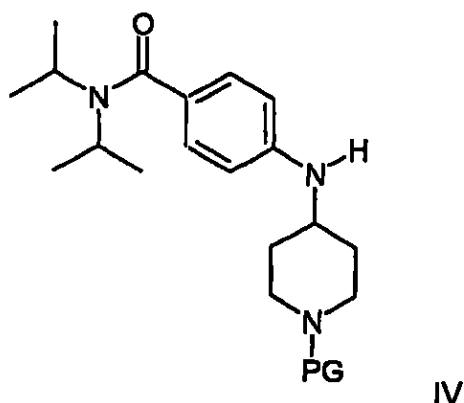
- i) Un compuesto de la formula general $R^1-CH_2 X$ donde R^1 es como se definió anteriormente y X es un halógeno preferiblemente bromo o cloro y una base adecuada o
- ii) Un compuesto de la formula general $R^1 CHO$ donde R^1 es como se definió anteriormente y un agente reductor apropiado

para producir compuestos de la formula general I (posterior a la hidrólisis de la función nitrilo)

Las bases apropiadas para uso en el paso de alquilación estandar i) anterior pueden ser pero no están limitadas a trietilamina y carbonato de potasio

Los agentes de reducción apropiados para uso en el paso de reduccion estándar ii) pueden ser pero no están limitados a cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio

Alternativamente la reacción del paso c del esquema 1 se lleva a cabo como en el paso b del Esquema 3 *vide infra* por reacción de un compuesto intermediario de la formula general IV



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 3-bromobenzonitrilo usando un catalizador de paladio por ejemplo $(Pd_2(dba)_3)$ en presencia de una base como *Tert* BuONa y un ligando de fosfina como el xantfos para producir los compuestos de la formula general III anterior

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

Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores especialmente contra 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 agente antitumoral y agente antiviral

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 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 la hipertensión

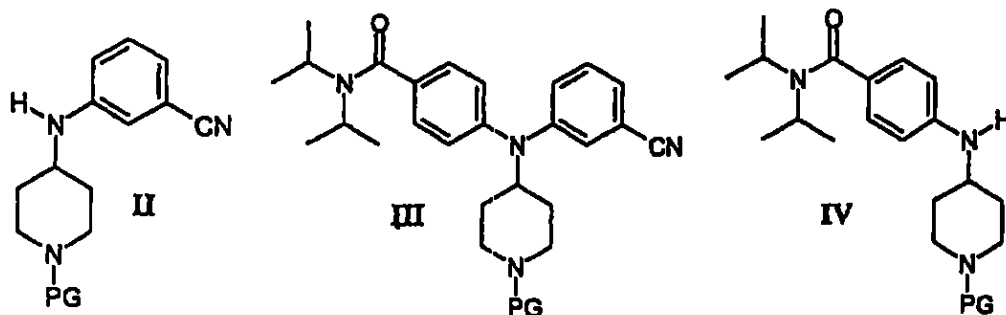
Los compuestos de la invención son útiles como agentes analgésicos para uso durante anestesia general y cuidado de anestesia monitoreado Las combinaciones de agentes con diferentes propiedades se usan frecuentemente para alcanzar un equilibrio de los efectos necesarios para mantener el estado

anestésico (tales como amnesia analgesia relajación muscular y sedación)
En esta combinación se incluyen los anestésicos inhalados hipnóticos
anxiolíticos 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
condiciones enunciadas

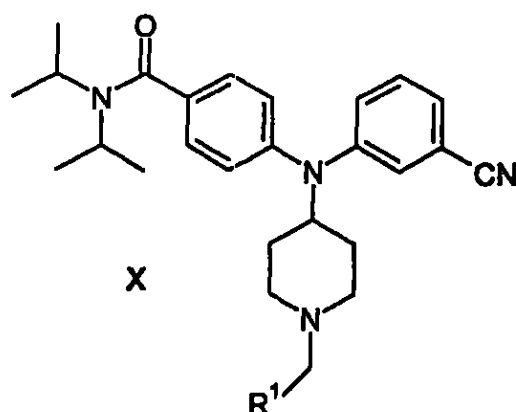
Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento de un
sujeto que sufra cualquiera de las condiciones mencionadas previamente
donde una cantidad efectiva de un compuesto según la fórmula I es
administrada a un paciente que necesita de dicho tratamiento

Un aspecto adicional de la invención es el intermediario de la fórmula general
II III y IV



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

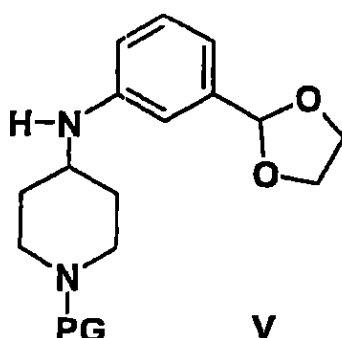
Un aspecto adicional de la invención es el intermediario de la Fórmula X



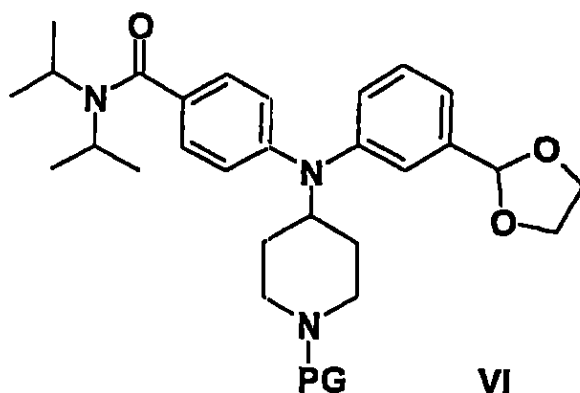
donde R¹ es como se describió anteriormente en relación con la Fórmula I

En una vía sintética alternativa representada en el Esquema 4 *infra* los pasos b y c del Esquema 1 *infra* o los pasos a y b del Esquema 3 *infra* se realizan en un protocolo de una-marmita donde los intermedios de la fórmula general II o IV no son aislados Usando este protocolo el acoplamiento inicial catalizado con Paladio se lleva a cabo de la misma forma que para las reacciones según el paso b del Esquema 1 (o el paso a del Esquema 3) Sin embargo cuando la reacción se completa en lugar de aislar un intermedio de la fórmula II o IV se adiciona bromuro de anilo secundario y la base adicional (*tert*-butoxido de sodio) y se emplean las condiciones de temperatura del paso c (Esquemas 1) o b (Esquema 3) produciendo los productos de la fórmula general III anterior

En otra vía sintética alternativa la Reacción del paso b del Esquema 5 *vide infra* se lleva a cabo por la reacción de un compuesto intermedio de la fórmula general V

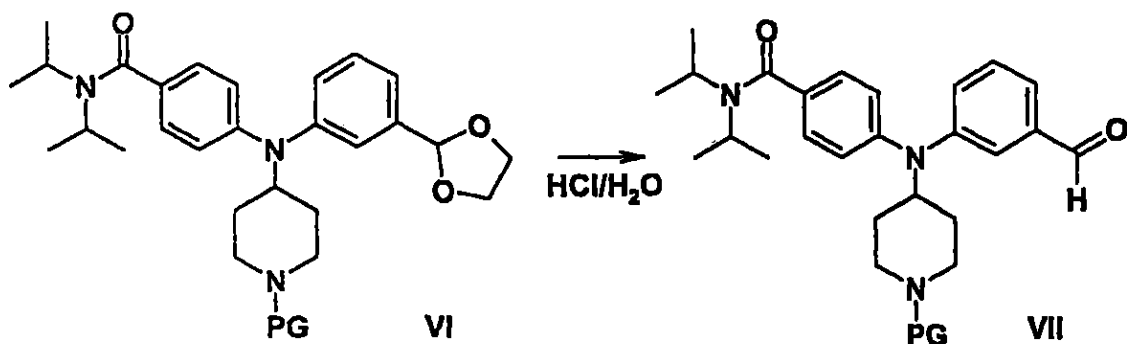


donde PG es un grupo protector uretano como Boc y CBZ o bencilo o un grupo protector bencilo sustituido como el 2,4-dimetoxibencilo con N-N-diisopropil-4-bromobenzamida usando un catalizador de paladio por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) $[(Pd_2(dba)_3)]$ en presencia de una base como *Tert*-BuONa y un ligando de fosfina como el bis difenilfosfanil-dimetil 9H-xanteno (xantfos) para producir los compuestos de la formula general VI

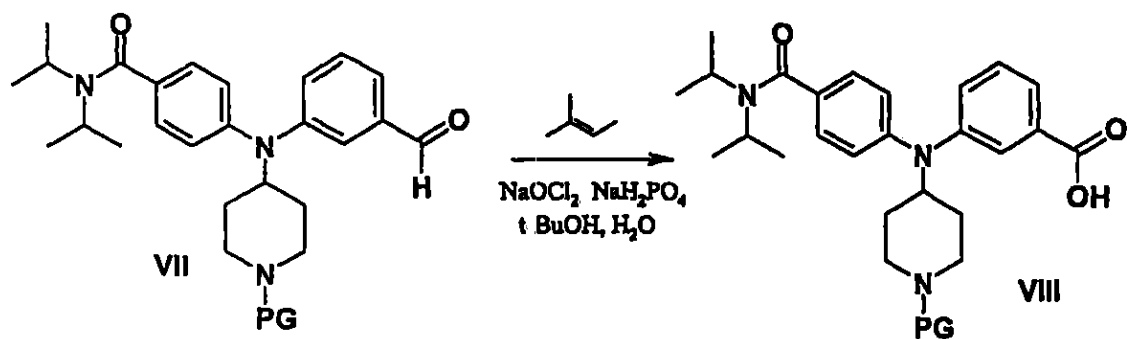


el cual es posteriormente desprotegido y alquilado por los medios descritos anteriormente ya sea reductivamente con un compuesto de la formula general $R^1 CHO$ o directamente usando un compuesto de la fórmula general $R^1 CH_2X$ seguido por la conversión de la función cetal a una amida primaria bajo condiciones estandar y por medio de i) la hidrólisis del cetal a aldehído (VII) seguido de ii) la oxidación del aldehído al ácido carboxílico correspondiente (VIII) y seguido por iii) la amidación con cloruro de amonio a la amida primaria para producir los compuestos de la fórmula general I

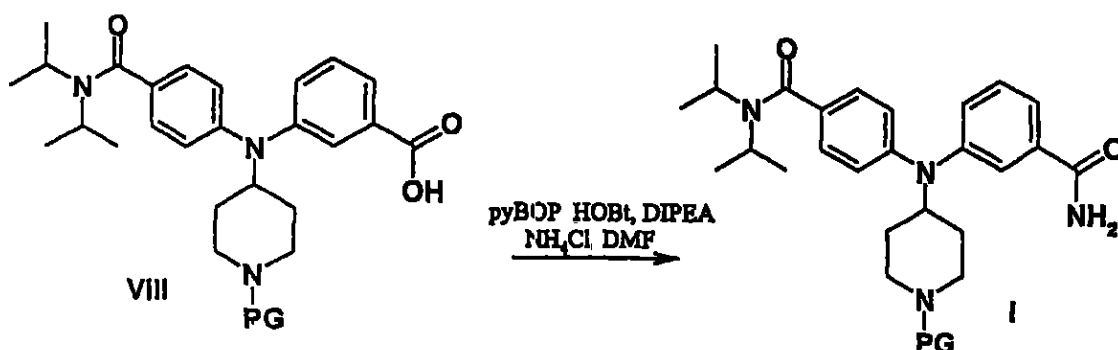
Las condiciones apropiadas de hidrólisis a usar en el paso de hidrólisis estándar (i) incluyen pero no se limitan al ácido clorhídrico acuoso en tetrahydrofurano



Las condiciones apropiadas para el paso de oxidación (ii) incluyen pero no se limitan a agitación a 0°C en fosfato dihidrógeno de sodio acuoso y clorito de sodio en presencia de 2 metil-2-buteno 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 hexafluorofosfato de benzotriazol-1 iloxi-trifosfonio (de aquí en adelante denominado Py BOP) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) en presencia de un ácido depurador como la diisopropiletilamina (DIPEA)

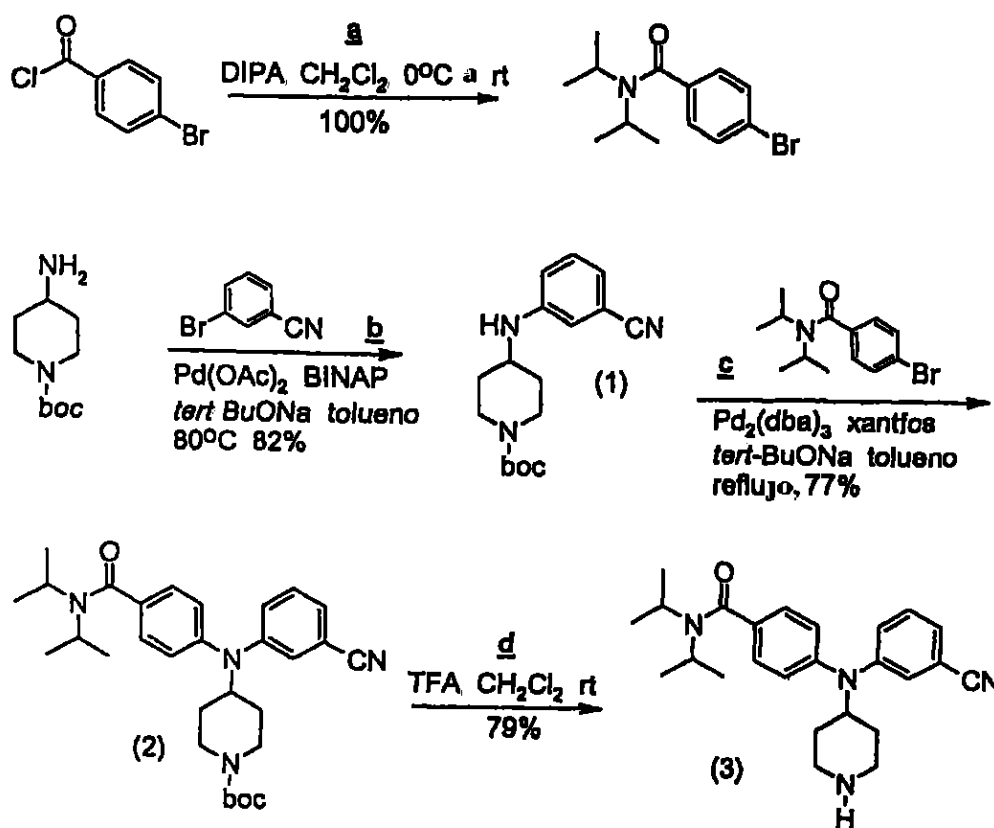


Métodos de Preparación

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 misma

Esquema 1 Síntesis del Intermediario 1 (Método 1)



Intermediario 1 [(3-ciano-fenil) piperidin-4 il-amino] N N-diisopropil benzamida (compuesto 3)

I N N diisopropil-4 bromobenzamida

A una solución de 4-bromobenzoyl cloruro (100 g) en diclorometano seco (60 mL) a 0°C se le adicionó lentamente diisopropilamina (19 mL 3.0eq). La reacción se agitó durante la noche bajo nitrógeno y se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La solución se lavó con dos porciones de agua y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía flash eluyendo con 15% de acetato de etilo. Se obtuvo cuantitativamente un rendimiento cercano de producto.

II Tert-butil éster del ácido 4 (3-ciano-fenilamino) piperidin-1 carboxílico (compuesto 1)

A un frasco seco que contenía tert butil éster del ácido 4-amino piperidin-1 carboxílico (50 g 1.2 eq) y 3 bromobenzonitrilo (379 g 1.0 eq) en tolueno seco (80 mL) se le adicionó BINAP (390 mg 0.03 eq) acetato de paladio (94 mg 0.02 eq) y *tert*-butoxido de sodio (28 g 1.4 eq). La reacción se calentó a 80°C y fue agitada durante 24 horas bajo nitrógeno. La solución fue enfriada, diluida con acetato de etilo y lavada con dos porciones 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 100% de hexanos a 30% de acetato de etilo en hexanos. Se obtuvo un aceite incoloro (512 g 82% de rendimiento).

III 4 [(1 ácido carboxílico tert butil éster piperidin-4-il)-(3-ciano-fenil) amino] N-N-diisopropil benzamida (compuesto 2)

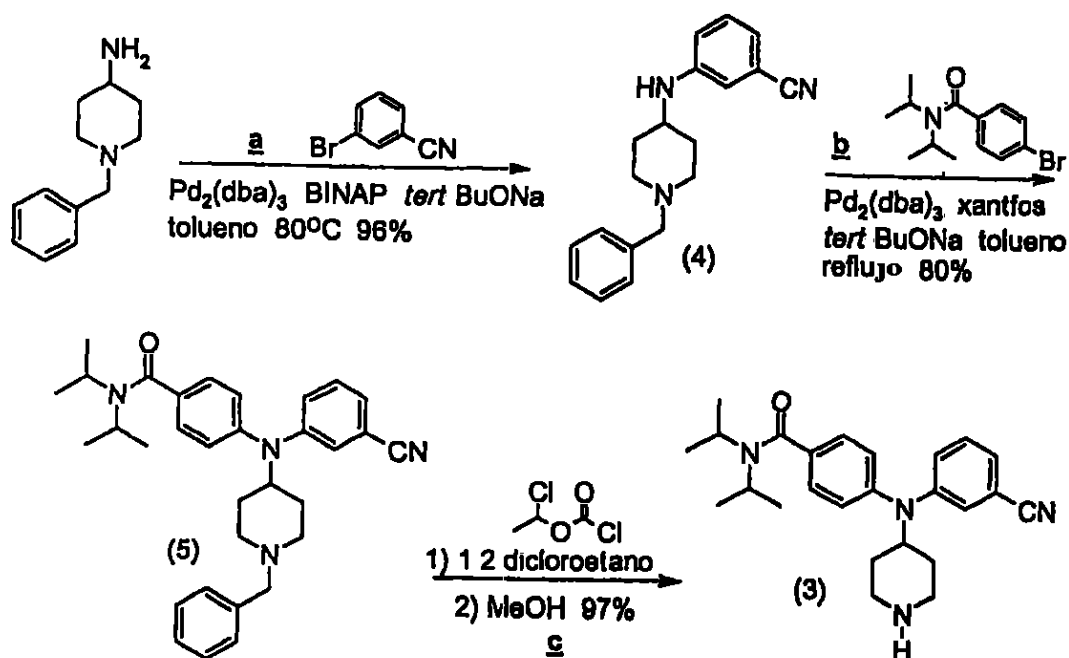
A un frasco seco que contenía amina (368g) en tolueno seco (60mL) se le adicionó bromuro de arilo (486 g 1.4eq) xantfos (424 mg 0.06eq) Pd₂(dba)₃ (336mg 0.03eq) y *tert*-butoxido de sodio (164 g 1.4eq). La

reacción se calentó a reflujo durante la noche bajo nitrógeno. Después de 20 horas la reacción se enfrió, diluyó con acetato de etilo y se lavó con una porción 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 100% de hexanos a 30% de acetato de etilo en hexanos. Se obtuvo una espuma amarilla (4.757 g, 77% de rendimiento).

iv [(3-ciano fenil)-piperidin-4-il amino] N,N-diisopropil benzamida
(compuesto 3)

A una solución de compuesto 2 (4.757 g) en diclorometano seco (60 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (7.3 mL, 10.0 eq) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se lavó con una porción de hidróxido de sodio 2N y la fase acuosa se extrajo con una porción de diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía flash eluyendo con 50% de metanol en diclorometano. Se obtuvo una espuma incolora (3.01 g, 79% rendimiento).

Esquema 2 Síntesis del Intermediario 1 (Método 2)



i 3 (1-benzil piperidin-4-ilamino)-benzonitrilo (Compuesto 4)

A un frasco seco que contenia tolueno seco (20 mL) se le adicionó 1-bencil-piperidin-4 ilamina (1 60 mL 1 0eq) 3 bromobenzonitrilo (1 43g 1 0 eq) BINAP (392 mg 0 08eq) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (288mg 0 04 eq) y *tert* butoxido de sodio (1 06 g 1 4 eq) La reaccion se calentó a 80°C bajo nitrógeno Después de 3 ½ horas la reacción fue enfriada diluida con acetato de etilo lavada con agua y filtrada en celita La fase orgánica fue separada y secada sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y concentró El residuo fue purificado por cromatografía flash eluyendo con 3% de metanol en diclorometano Se obtuvo un sólido naranja (2 193 g 96% de rendimiento)

II 4 [(1 benzil-piperidin-4 il) (3 ciano fenil)-amino] N N diisopropil benzamida (compuesto 5)

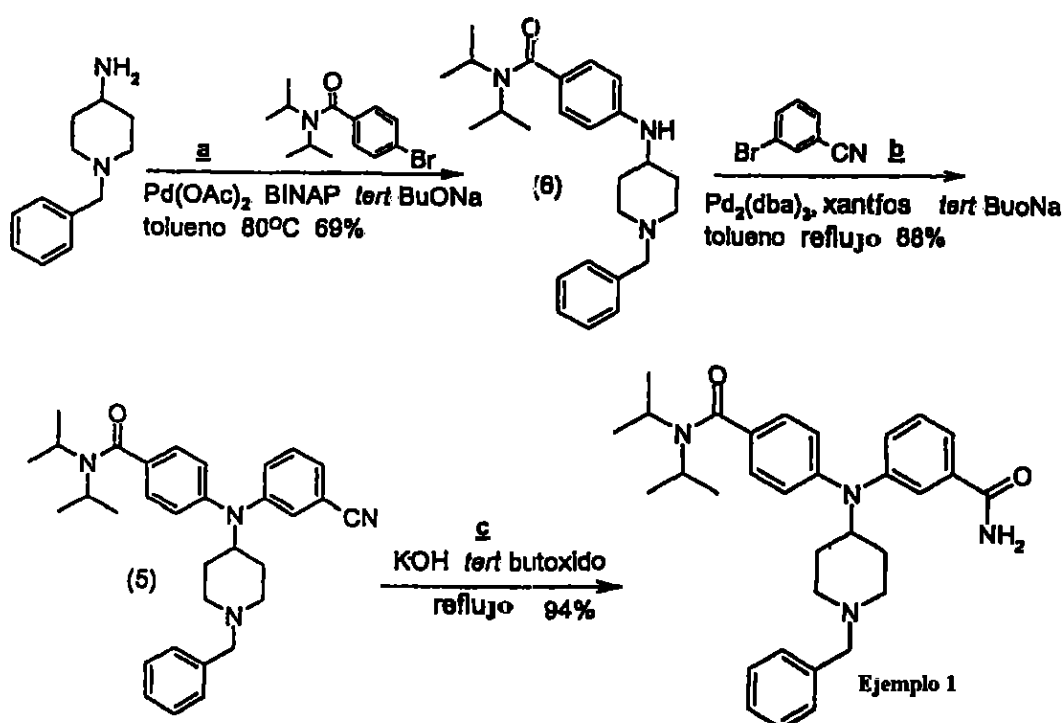
A un frasco seco que contenia amina (1 383g) en tolueno seco (15 mL) se le adiciono bromuro de anilo (1 89g 1 4eq) xantfos (165 mg 0 06eq) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (131mg 0 03eq) y *tert* butoxido de sodio (639 mg 1 4 eq) La reaccion se calentó a reflujo durante la noche bajo nitrógeno La solución fue enfriada diluida con acetato de etilo y lavada con una porción de agua La fase orgánica fue separada y luego secada sobre sulfato de magnesio anhidro filtrada y concentrada El residuo fue purificado por cromatografía flash eluyendo con 3% de metanol en diclorometano Se obtuvo una espuma naranja (1 889 g 80% de rendimiento)

III [(3 ciano fenil) piperidin-4 il amino] N N diisopropil benzamida (compuesto 3)

A una solución de N bencil (3 429 g) en diclorometano seco (60 mL) a 0°C se le adicionó 1 cloroetilcloroformato (860 μL 1 15eq) La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C se calentó hasta temperatura ambiente y luego se calentó hasta 70°C Después de 90 minutos la solución se enfrió y concentró El residuo se disolvió en metanol (60 mL) y se calentó a 70 C Después de 1 hora la solución se enfrió y se concentró El residuo fue purificado por cromatografía flash eluyendo con 10% a 40% de metanol en

diclorometano Se obtuvo un sólido amarillo pálido (2 718 g 97% rendimiento)

Esquema 3 Síntesis del Ejemplo 1



1A 4-(1-bencil-piperidin-4 ilamino) *N,N*-diisopropil benzamida (Compuesto 6)

A un frasco seco que contenia amina (3 0 mL 1 2eq) en tolueno seco (45 mL) se le adicionó bromuro de arilo (3 49 g 1 0eq) BINAP (230 mg 0 03eq) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (55 mg 0 02eq) y *tert* butoxido de sodio (1 65 g 1 4eq) La reacción se calentó a 80°C y se agitó durante la noche bajo nitrógeno La solución fue enfriada después de 17 horas y diluida con acetato de etilo La reacción se lavo con dos porciones de agua y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y concentró El residuo fue purificado por cromatografía flash eluyendo con 5 % de metanol en diclorometano El residuo obtenido se sometió a ebullición en acetato de etilo la suspensión fue enfriada y por medio de filtracion se recolectó un sólido beige Se obtuvo un sólido beige (3 326 g 69% de rendimiento)

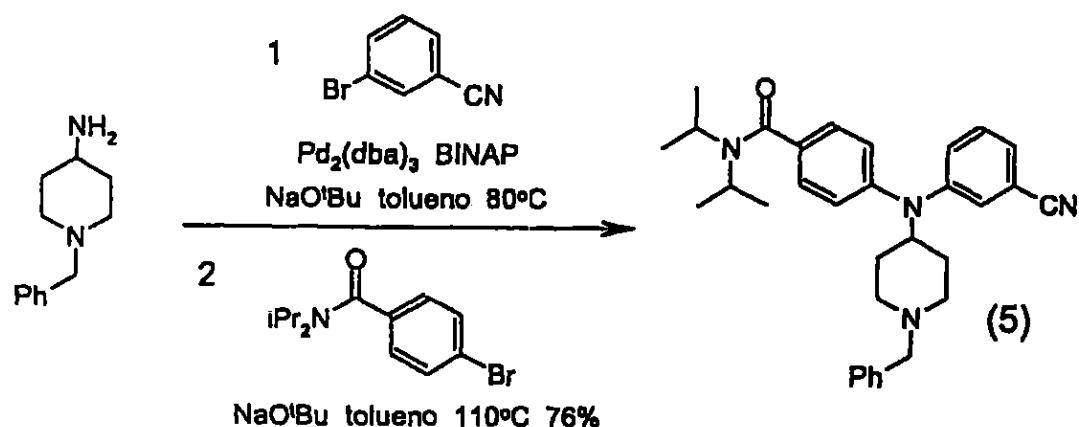
1B 4 [(1-bencil-piperidin-4-il)-(3-ciano-fenil)-amino]-N,N-diisopropilbenzamida (compuesto 5)

A un frasco seco que contenía amina (1.50 g 1.0eq) y 3-bromobenzonitrilo (973 mg 1.4eq) en tolueno seco (25 mL) se le adicionó xantfos (176 mg 0.08eq) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (140 mg 0.04eq) y *tert*-butoxido de sodio (513 mg 1.4eq). La reacción se calentó a 110°C y se agitó bajo nitrógeno durante la noche. La solución fue enfriada después de 22 horas, diluida con acetato de etilo y lavada con agua y luego filtrada a través de celita. La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía flash eluyendo con 2% a 4% de metanol en diclorometano. Se obtuvo una espuma naranja (1.65 g 88% de rendimiento).

1C 3 [(1-bencil-piperidin-4-il)-(4-diisopropilcarbamoil-fenil)-amino]benzamida (Ejemplo 1)

A una solución de nitrilo (1) (1.65 g) en *tert*-butanol (45 mL) se le adicionó hidróxido de potasio (468 mg 2.5eq). La reacción fue calentada a reflujo. Después de 1 hora la solución fue enfriada, diluida con diclorometano y lavada con una porción de agua. La fase acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con una porción de diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía flash eluyendo con 5% de metanol en diclorometano. Se obtuvo una espuma amarillo pálido (1.605 g 94% de rendimiento). El material fue suspendido en éter (30 mL) y se adicionó diclorometano para obtener una solución homogénea. Luego se añadió HCl 1N en éter (4.7 mL 1.5eq). Después de 1 hora la solución se concentró y secó a alto vacío.

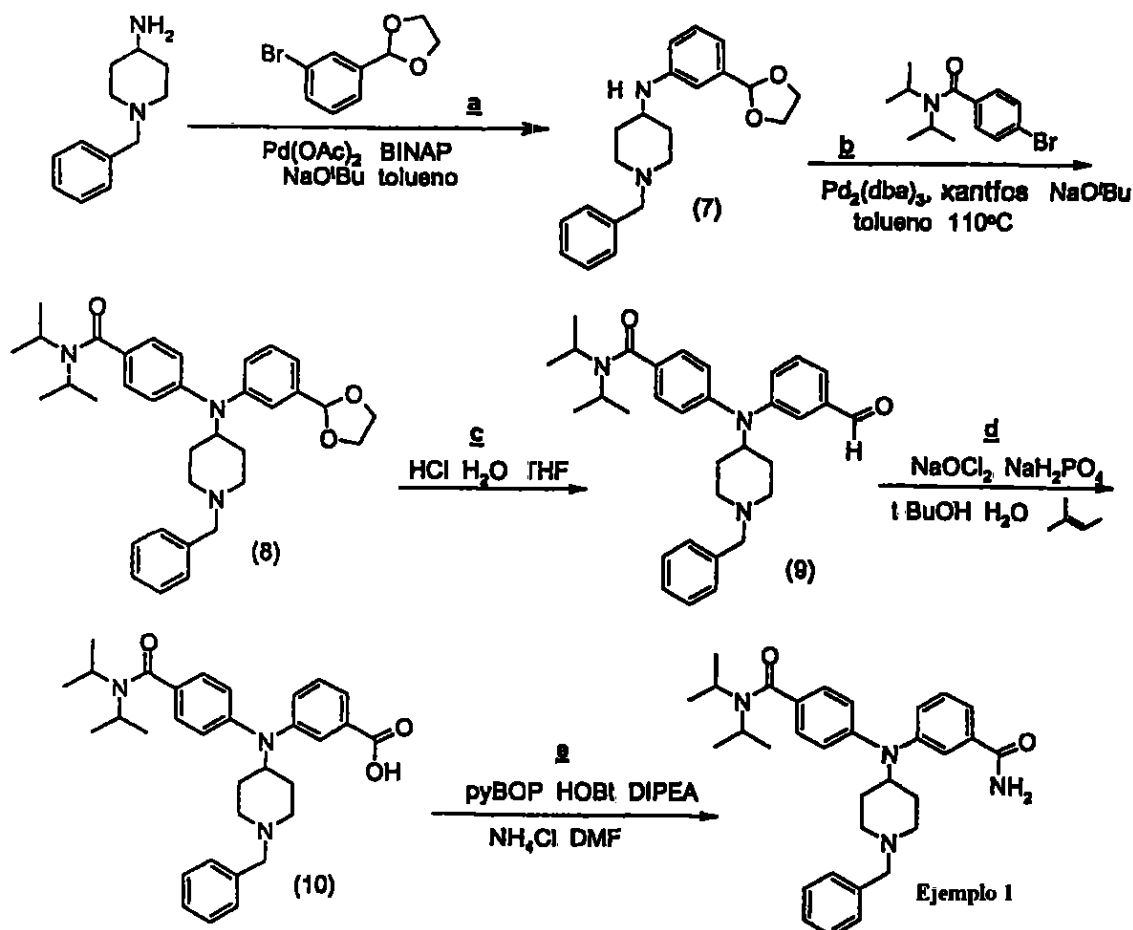
Esquema 4 Síntesis alternativa del Compuesto 5 N,N-diisopropil-4-[(3-cianofenil)[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]benzamida



A una solución de 1.07 g de 3-bromobenzonitrilo (5.88 mmol) en 15 mL de tolueno seco se le adicionó 1.2 mL de 4-amino-N-bencilpiperidina (5.89 mmol), 293 mg de BINAP racémico (0.47 mmol), 215 mg de *trans*-(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.23 mmol) y 790 mg de *tert*-butóxido de sodio (8.23 mmol). La reacción fue calentada a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se le adicionaron 2.34 g de *N,N*-diisopropil-4-bromobenzamida (8.24 mmol) y 790 mg de *tert*-butóxido de sodio (8.23 mmol) y la reacción se calentó a reflujo. Después de 20 horas la solución se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se adicionó agua (30 mL). Se filtró a través de celita y luego se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía flash eluyendo con 2% diclorometano en metanol aumentándolo a 5% de metanol en diclorometano. El residuo se repurificó por cromatografía flash eluyendo con 10% de hexanos 90% de acetato de etilo para producir una espuma naranja (2.20 g, 4.45 mmol, 76%). Se encontró un material de pureza < 94% por HPLC (LUNA 30 80% de acetonitrilo).

(400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (br s, 12H, CH_3), 1.45-1.55 (m, 2H, CH_2), 1.91 (d, $J=13\text{Hz}$, 2H, CH_2), 2.12 (t, $J=12\text{Hz}$, 2H, NCH_2), 2.97 (d, $J=12\text{Hz}$, 2H, NCH_2), 3.51 (s, 2H, NCH_2Ar), 3.75 (br s, 2H, NCH), 3.77-3.84 (m, 1H, NCH), 6.82-6.84 (m, 1H, Ar H), 6.93-6.96 (m, 3H, Ar H), 7.10 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, Ar H), 7.22-7.36 (m, 8H, Ar H).

Esquema 5 Síntesis alternativa vía Intermediario 10



Intermediario 7 (1 bencil-piperidin-4 il)-(3 [1,3]dioxolan-2-il fenil) amina

A un frasco seco que contenía 2 (3 bromofenil)-1,3 dioxalano (1.0eq) y amina (1.2eq) en tolueno seco se le adicionó BINAP (0.03eq) acetato de paladio (0.02eq) y *tert*-butoxido de sodio (1.4eq). La reacción se calentó a 80°C bajo nitrógeno. La solución fue enfriada después de 2 horas, diluida con acetato de etilo y lavada con una porción 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 un gradiente de metanol de diclorometano.

Intermediario 8 [(1 bencil piperidin-4 il) (3-[1,3]dioxolan-2 il fenil) amino]-N,N-diisopropil-benzamida

A un frasco seco que contenía amina **7** en tolueno seco (aprox. 6 mL por milimol de **7**) se le adicionó bromuro de anilo (1.4eq), xantfos (0.06 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.03 eq) y *tert* butoxido de sodio (1.4eq). La reacción se calentó a

110°C bajo nitrógeno. La solución fue enfriada después de 24 horas diluida con acetato de etilo y lavada con una porción 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 un gradiente de metanol en diclorometano.

Intermediario 9 [(1-bencil piperidin-4-il) (3-formil-fenil) amino]-N,N diisopropil benzamida

A una solución de acetal **8** en tetrahidrofurano se le adicionó una solución de HCl 2N (2.0 eq). Después de 16 horas a temperatura ambiente se adicionó diclorometano y la fase acuosa fue neutralizada con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica fue removida y la fase acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados fueron secados (MgSO₄) filtrados y concentrados y el residuo fue purificado por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano.

Intermediario 10 ácido 3 [(1-bencil piperidin-4-il) (4-diisopropilcarbamoil fenil)-amino] benzoico

A una solución de aldehído **9** (1.0 eq) en *tert*-butanol se le adicionó 2 metil-2 buteno (10.0 eq). La solución fue enfriada a 0°C. Se adicionó una solución de fosfato dihidrógeno de sodio (9eq) y clorito de sodio (9eq) en agua y la reacción se agitó por 30 minutos a 0°C. El *tert* butanol fue removido y la mezcla de reacción se extrajo 5 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados fueron secados (MgSO₄) filtrados y concentrados y el residuo fue purificado por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de metanol/ diclorometano.

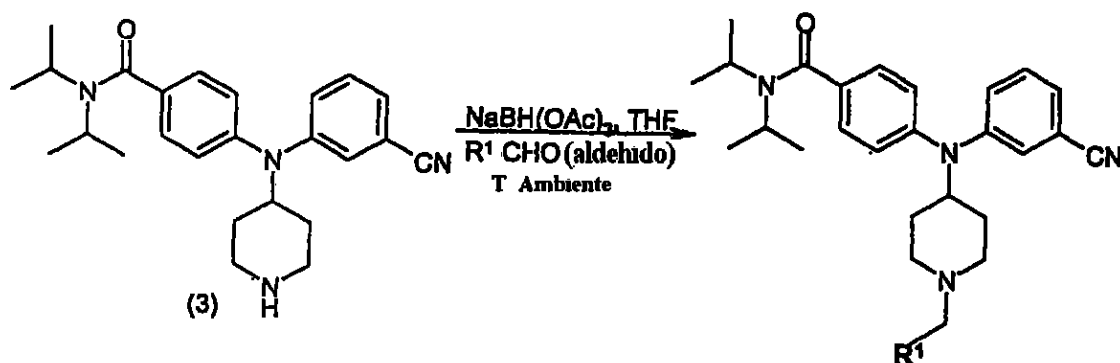
Ejemplo 1 3 [(1-bencil piperidin-4-il) (4 diisopropilcarbamoil fenil) amino]-benzamida (síntesis alternativa)

A una solución de ácido **10** (1.0 eq) en DMF se le adicionó pyBOP (1.5eq) HOBt (1.5eq) diisopropilamina (4.0eq) y cloruro de amonio (2eq). La

reacción se concentro después de 16-24 horas a temperatura ambiente. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con dos porciones de agua y una porción de solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica fue secada (MgSO_4) 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.

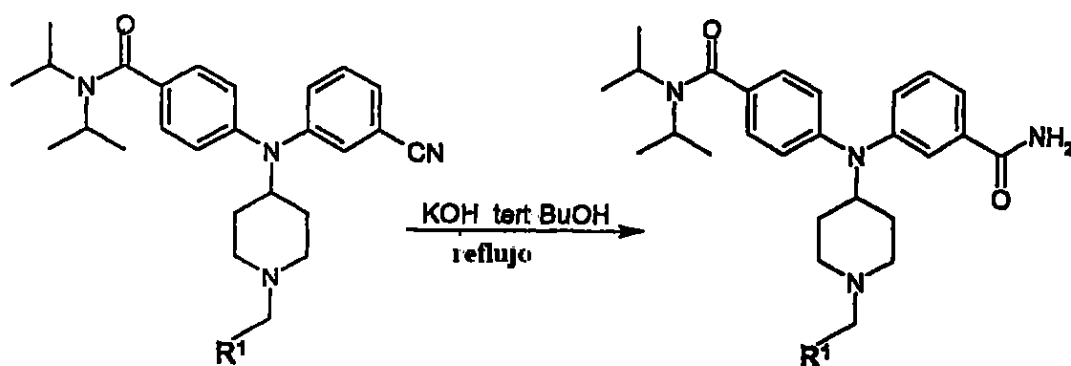
A. Aminación reductiva del Intermediario 3



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

El procedimiento 2A en la síntesis del Ejemplo 2 siguiente es típico.

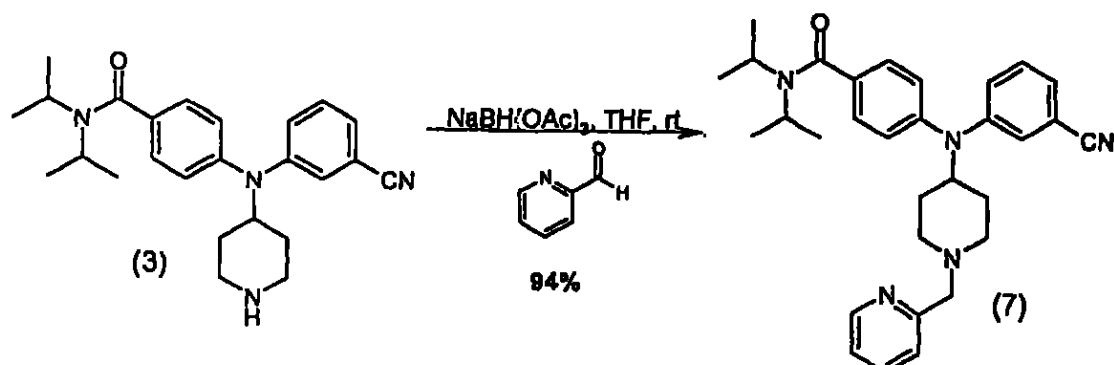
B. Hidrólisis del Intermediario de compuesto ciano



A una solución de intermediario 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 aproximadamente. Luego la mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente y sometida a un procedimiento de trabajo estándar y a una purificación estándar. La cantidad de tert-butanol no es crucial. Se prefiere una cantidad de 1 mL/30 mg aproximadamente.

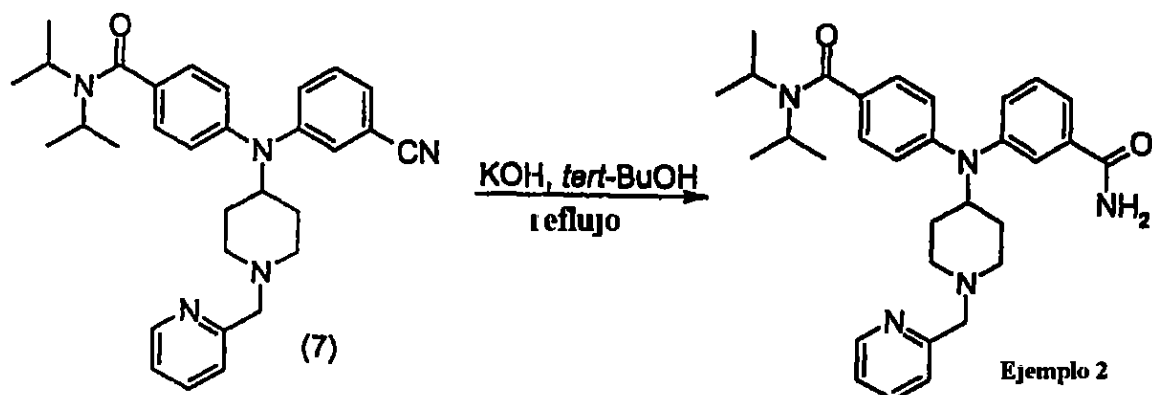
El procedimiento 2B en la síntesis del Ejemplo 2 siguiente es típico.

Ejemplo 2



A una solución de amina 3 (472 mg) en tetrahidrofurano seco (15 mL) se le adicionó 2 piridinacarboxaldehído (144 μ L, 1.3 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (347 mg, 1.4 eq). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La solución fue diluida con diclorometano y lavada con bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se extrajo con una porción de diclorometano y la fase orgánica combinada fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada. El residuo

fue purificado por cromatografía flash eluyendo con 10% de metanol en diclorometano Se obtuvo una espuma incolora (542 mg 94% de rendimiento)



A una solución de nitrilo 7 (542 mg) en *tert*-butanol (15 mL) se le adicionó hidróxido de potasio triturado (153 mg 2.5eq) y la reacción se calentó a reflujo. Luego de 90 minutos ésta fue enfriada, diluida con agua y extraída con una porción de diclorometano. La fase acuosa fue neutralizada con ácido clorhídrico 2N y extraída con una porción 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 con 10% de metanol en diclorometano. Se obtuvo una espuma incolora (420 mg 75% rendimiento). El material fue disuelto en una mezcla de éter y diclorometano y luego se adicionó HCl 1N en éter (2.5 mL 3.0eq). Después de 1 hora la suspensión fue concentrada y el sólido se secó a alto vacío.

Se prepararon ejemplos adicionales análogamente. Los datos analíticos de los Ejemplos sintéticos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 Datos Analíticos para los ejemplos sintéticos

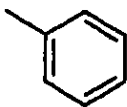
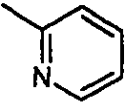
Ej #	R1	Nombre	Datos NMR (400MHz, CD ₃ OD)
1		3 [(1 bencil piperidin-4 il) (4 diisopropil carbamoil fenil) amino] benzamida	1 36 (br s 12H, CH ₃) 1 67 1 77 (m 2H CH ₂) 2 28 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂) 3 29 (t, J=13Hz, 2H, NCH ₂) 3 53 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂) 3 86 (br s, 2H, NCH) 4 31 (s 2H NCH ₂ Ar) 4 39-4 46 (m, 1H, NCH) 6 82 (d, J=8 5Hz, 2H, Ar H) 7 20-7 22 (m, 1H, Ar H) 7 26 (d, J=9 5Hz, 2H, Ar H) 7 44 7 55 (m, 6H, Ar H) 7 57 (s 1H, Ar H) 7 75 (d, J=8 5Hz, 1H, Ar H)
2		3 [(4 diisopropil carbamoil fenil) (1 pindin 2 ilmetil piperidin 4- il) amino] benzamida	1 31 (br s 12H, CH ₃) , 1 82 (q J=12Hz, 2H, CH ₂) 2 27 (d J=13Hz, 2H, CH ₂) 3 39 3 47 (m, 2H, NCH ₂) 3 62 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂) 3 85 (br s 2H, NCH) 4 46 (t, J=12Hz, 1H, NCH) 4 55 (s 2H, NCH ₂ Ar) 6 81 (d, J=9 5Hz, 2H, Ar H) , 7 22-7 26 (m, 3H, Ar H) 7 51 (t, J=8Hz, 1H, Ar H) 7 58 (s 1H, Ar H) 7 63 7 67 (m, 1H, Ar H) 7 75 (d, J=8 5Hz, 2H, Ar H) 8 10-8 15 (m, 1H, Ar H) 8 72 (d, J=5 5Hz, 1H, Ar H)

Tabla 1 (continuacion) Datos Analiticos para los ejemplos sintéticos

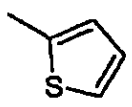
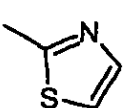
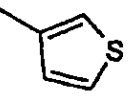
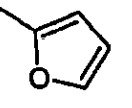
Ej #	R1	Nombre	Datos NMR (400MHz, CD ₃ OD)
3		3 [(4 diisopropil carbamoil fenil)-(1 tiofen 2 ilmetil piperidin-4- il) amino] benzamida	1 31 (br s, 12H CH ₃) 1 62 1 71 (m, 2H, CH ₂) 2 27 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂) 3 23 (t, J=12Hz, 2H, NCH ₂) 3 54 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂) 3 81 (br s, 2H, NCH) 4 34-4 40 (m, 1H, NCH) 4 51 (s, 2H, NCH ₂ Ar) 6 79 (d, J=9 5Hz, 2H, Ar H) 7 09 7 11 (m, 1H, Ar H) 7 15 7 22 (m, 3H, Ar H) 7 29 (d, J=2 5Hz, 1H, Ar H) 7 45 7 49 (m, 1H, Ar H) 7 54 (s, 1H, Ar H) 7 59 (d, J=5Hz, 1H, Ar H) 7 71 (d, J=7 5Hz, 1H, Ar H)
4		3 [(4 diisopropil carbamoil fenil) (1 tiazol 2 il metil piperidin 4- il) amino] benzamida	1 31 (br s, 12H, CH ₃) 1 71 1 74 (m, 2H, CH ₂) 2 29 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂) 3 37 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂) 3 69 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂) 3 79 (br s, 2H, NCH) 4 36-4 42 (m, 1H, NCH) 4 69 (s, 2H, NCH ₂ Ar) 6 80 (d, J=12Hz, 2H, Ar H) 7 16-7 22 (m, 3H, Ar H) 7 45 7 49 (m, 1H, Ar H) 7 54 (s, 1H, Ar-H) 7 70 (d, J=7 5Hz, 1H, Ar H) 7 74 (d, J=3 5Hz, 1H, Ar H) 7 91 (d, J=3 5Hz, 1H, Ar H)
5		3 [(4 diisopropil carbamoil fenil) (1 tiofen 3 ilmetil piperidin-4- il) amino] benzamida	1 31 (br s, 12H, CH ₃) 1 61 1 71 (m, 2H, CH ₂) 2 26 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂) 3 20 (t, J=12Hz, 2H, NCH ₂) 3 50 (d, J=13Hz, 2H, NCH ₂) 3 77 (br s, 2H, NCH) 4 29 (s, 2H, NCH ₂ Ar) 4 30-4 38 (m, 1H, NCH) 6 79 (d, J=8 5Hz, 2H, Ar H) 7 12 7 21 (m, 4H, Ar H) 7 43 7 47 (m, 1H, Ar H) 7 52 7 54 (m, 2H, Ar H) 7 63 7 68 (m, 2H, Ar H)
6		3 [(4 diisopropil carbamoil fenil) (1 furan 2 il metil piperidin 4- il) amino] benzamida	1 31 (br s, 12H, CH ₃) 1 61 1 72 (m, 2H, CH ₂) 2 27 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂) 3 24 (t, J=13Hz, 2H, NCH ₂), 3 45 (d, J=7 5Hz, 2H, NCH ₂) 3 80 (br s, 2H, NCH) 4 34-4 39 (m, 3H, NCH ₂ Ar and NCH) 6 48 6 49 (m, 1H, Ar H) 6 68 (d, J=3 5Hz, 1H, Ar-H) 6 79 (d, J=8 5Hz, 2H, Ar H) 7 14-7 16 (m, 1H, Ar H) 7 21 (d, J=8 5Hz, 2H, Ar H) 7 44 7 48 (m, 1H, Ar H) 7 53 (s, 1H, Ar H) 7 63 (d, J=2Hz, 1H, Ar H) 7 69 (d, J=8 5Hz, 1H, Ar H)

Tabla 1 (continuación) Datos Analíticos para los ejemplos sintéticos

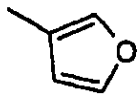
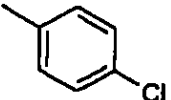
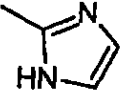
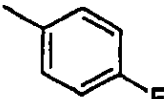
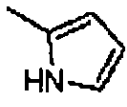
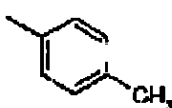
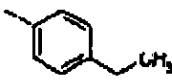
Ej #	R1	Nombre	Datos NMR (400MHz, CD ₃ OD)
7		3 [(4 diisopropil carbamoil fenil)-(1 furan 3-il metil) piperidin-4-il) amino] benzamida	1 31 (br s 12H CH ₃) 1 60-1 71 (m, 2H CH ₂) 2 28 (d, J=13Hz, 2H CH ₂) 3 15 3 21 (m, 2H NCH ₂) 3 53 (d, J=13Hz, 2H, NCH ₂) 3 80 (br s 2H NCH) 4 15 (s 2H NCH ₂ Ar) 4 32-4 39 (m, 1H NCH) 6 54 (d, J=2Hz, 1H Ar H) 6 79 (d J=9 5Hz, 2H, Ar H) 7 13 7 15 (m, 1H, Ar H) 7 20 (d, J=9 5Hz, 2H, Ar H) 7 44 7 47 (m 1H Ar H) 7 53 (d, J=2Hz, 1H Ar H) 7 59 (t, J=2Hz, 1H Ar H) 7 68 (d, J=9 5Hz, 1H, Ar H) 7 72 (s 1H Ar H)
8		3 [[1 (4 Cloro-bencil) piperidin-4-il] (4 diisopropil carbamoil fenil)-amino] benzamida	1 30 (br s, 12H CH ₃) 1 61 1 72 (m, 2H, CH ₂) 2 25 (d J=14Hz, 2H CH ₂) 3 22 (t J=12Hz 2H, NCH ₂) 3 49 (d, J=12Hz, 2H NCH ₂) 3 77 (br s 2H NCH) 4 26 (s 2H NCH ₂ Ar) 4 33-4 39 (m, 1H NCH) 6 79 (d J=9 5Hz, 2H Ar H), 7 14 (dd, J=2 7 5Hz, 1H Ar-H) 7 20 (d, J=8 5Hz, 2H Ar H) 7 43 7 47 (m, 5H Ar-H) 7 52 (d J=2Hz, 1H Ar H), 7 68 (d, J=8 5Hz, 1H, Ar H)
9		3 {(4-diisopropil carbamoil fenil) [1-(3H imidazol 2 il metil) piperidin 4-il) amino]-benzamida	1 14 (br s 12H, CH ₃) 1 78-1 87 (m, 2H, CH ₂) 2 27 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂) 3 35 3 38 (m, 2H, NCH ₂) 3 59 (d J=12Hz, 2H NCH ₂) 3 70 (br s 2H NCH) 4 36-4 42 (m, 1H NCH) 4 67 (s 2H NCH ₂ Ar) 6 82 (d, J=9 5Hz, 2H Ar H) 7 13 7 15 (m, 1H Ar H) 7 21 (d, J=9 5Hz, 2H, Ar H) 7 42 7 46 (m, 1H Ar H) 7 52-7 53 (m, 1H Ar H) 7 67 (d, J=7 5Hz, 1H Ar H) 7 70 (s 2H Ar H)
10		3 [[1-(4-Fluoro-bencil) piperidin 4-il] (4 diisopropil carbamoil fenil) amino] benzamida	1 30 (br s 12H, CH ₃) 1 62 1 73 (m, 2H, CH ₂) 2 25 (d J=14Hz 2H CH ₂) 3 22 (t, J=11Hz, 2H NCH ₂) 3 42 3 49 (m 2H NCH ₂) 3 80 (br s 2H NCH) 4 26 (s 2H NCH ₂ Ar) 4 36-4 39 (m 1H NCH) 6 79 (d, J=9 5Hz, 2H Ar H) 7 13 7 21 (m, 5H Ar H) 7 43 7 52 (m, 4H Ar H) 7 68 (d, J=7 5Hz, 1H, Ar H)

Tabla 1 (continuacion) Datos Analíticos para los ejemplos sintéticos

T ₁ #	R ₁	Nombre	Datos NMR (400MHz, CD ₃ OD)
11		3-[(4 diisopropil-carbamoyl fenil)-(1 pirrol-2 il-metil) piperidin 4 il) amino] benzamida	1.29 (br s, 12H CH ₃) 1.57 1.68 (m 2H CH ₂) 2.23 (d, J=14Hz, 2H CH ₂) 3.10 (d, J=11Hz, 1H NCH) 3.13 (d, J=11Hz, 1H, NCH) 3.46 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂) 3.75 (br s 2H NCH) 4.21 (s 2H NCH ₂ Ar) 4.27 4.33 (m, 1H NCH) 6.12-6.14 (m, 1H Ar H) 6.28 (s 1H, Ar H) 6.78 (d, J=9Hz, 2H Ar H) 6.82-6.84 (m 1H Ar H) 7.10 7.12 (m 1H Ar H) 7.16 7.19 (m 2H Ar H) 7.41 7.45 (m, 1H, Ar H) 7.49 7.50 (m 1H, Ar-H) 7.65 (d, J=8.5Hz, 1H Ar H) 10.61 (br s 1H NH)
12		3-[[1 (4 metil bencil) piperidin-4 il] (4 diisopropil oarbamoyl fenil)-a amino] benzamida	1.31 (br s, 12H, CH ₃) 1.61 1.72 (m 2H CH ₂) 2.24 (d, J=14Hz, 2H CH ₂) 2.32 (s, 3H, CH ₃) 3.21 (t, J=12Hz, 2H NCH ₂) 3.47 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂) 3.80 (br s 2H, NCH) 4.21 (s, 2H NCH ₂ Ar) 4.34 4.39 (m 1H, NCH) 6.78 (d, J=8.5Hz, 2H, Ar H) 7.14 7.19 (m, 1H Ar H) 7.20 7.26 (m, 4H Ar-H) 7.32 (d, J=8.5Hz, 2H Ar H) 7.46 (J=8.5Hz, 1H Ar H) 7.52 7.53 (m, 1H, Ar-H) 7.70 (d, J=7.5Hz 1H Ar-H)
13		3-[[1 (4-etil bencil) piperidin 4 il] (4 diisopropil carbamoyl fenil) amino] benzamida	1.19 (t, J=7.5Hz, 3H CH ₃) 1.30 (br s 12H, CH ₃) 1.61 1.71 (m 2H CH ₂) 2.24 (d, J=13Hz, 2H CH ₂) 2.64 (q, J=7.5Hz, 2H, CH ₂) 3.17 3.23 (m 2H, NCH ₂) 3.48 (d, J=13Hz, 2H NCH ₂) 3.80 (br s 2H NCH) 4.21 (s 2H NCH ₂ Ar) 4.32-4.39 (m 1H, NCH) 6.78 (d, J=8.5Hz, 2H Ar H) 7.12 7.14 (m, 1H, Ar H) 7.18 7.20 (m, 2H Ar H) 7.28 (d, J=7.5Hz, 2H, Ar-H) 7.35 (d, J=7.5Hz, 2H Ar H) 7.42 7.46 (m, 1H Ar-H) 7.51 (d, J=2Hz 1H Ar H) 7.67 (d, J=8.5Hz 1H Ar H)

Composiciones Farmacéuticas

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

La via preferida de administración es la oral intravenosa o intramuscular

La dosis dependera 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 dosificacion mas apropiado para un paciente en particular

Para la preparación de composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención se pueden usar vehiculos 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 vehiculo solido puede estar compuesto de una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes agentes saborzantes solubilizantes lubricantes agentes de suspensión ligantes o agentes desintegrantes de tabletas también puede ser de un matenal 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 compactados en la forma y tamaño deseados

Para la preparación de composiciones supositorias primero se fusiona una cera de bajo punto de fusión como lo es una mezcla de glicéridos de ácido graso y manteca de cacao y el ingrediente activo es dispersado en esta por

ejemplo mediante agitación La mezcla homogénea fundida es luego vaciada en moldes dimensionados para que se produzca su enfriamiento y solidificación

Vehiculos apropiados son el carbonato de magnesio estearato de magnesio talco lactosa azucar pectina dextrina almidón tragacanto metil celulosa carboximetil celulosa de sodio cera de bajo punto de fusión manteca de cacao y similares

Las sales incluyen pero no se limitan a sales farmacéuticamente aceptables Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de esta invención incluyen acetato bencenosulfonato benzoato bicarbonato bitartrato bromuro acetato de calcio camsilato carbonato cloruro citrato diclorhidrato edetato edisilato estolato esilato fumarato glucaptato gluconato glutamato glicolilarsanilato hexilresorcinato hidrabamina bromohidrato clorhidrato hidroxinaftoato isetionato lactato lactobionato malato maleato mandelato mesilato metilbromuro metilnitrato metilsulfato mucato napsilato nitrato pamoato (embonato) pantotenato fosfato/difosfato poligalacturonato salicilato estearato subacetato succinato sulfato tanato tartrato teocato trietioduro y benzatina

Ejemplos de sales farmacéuticamente no aceptables dentro del alcance de esta invencion incluyen yodohidrato perclorato y tetrafluoroborato Las sales farmacéuticamente no aceptables podrian usarse debido a sus propiedades fisicas y/o quimicas 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 termino composición tiene por objeto incluir la formulación del componente activo con un material encapsulante como vehiculo que provea una cápsula al componente activo en la cual el componente activo (con o sin otros vehiculos) esté rodeado por un vehiculo que de esta forma está asociado al mismo De igual manera se incluyen los cachets

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

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

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 unitarias puede ser una preparación empacada en donde el empaque contiene cantidades discretas de las preparaciones tales como tabletas empacadas cápsulas y polvos en viales o ampollitas 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 empacadas

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Modelo in vitro

Cultivo de célula

A Las células humanas 293S que expresan receptores humanos clonados μ δ y κ y resistencia a la neomicina fueron cultivadas en suspensión a 37°C y 5% de CO₂ en frascos agitadores que contenían DMEM 10% 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 2.5 mM pH 7.4) Los cerebros fueron homogenizados con un politron durante 15 segundos (para ratones) o 30 segundos (para ratas) en un buffer de lisis enfriado con hielo (Tris 50 mM pH 7.0 EDTA 2.5 mM con fenilmetilsulfonil fluoruro adicionado justo antes de usar a un patrón de 0.5 mM hasta 0.5 M en DMSO etanol)

Preparación de la Membrana

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

Ensayos de ligamiento

Las membranas fueron derretidas a 37 °C enfriadas sobre hielo y pasadas 3 veces a través de una aguja medidora de 25 luego diluidas en un buffer de ligamiento (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 bestatina 10 µM diprotina A 10 µM no DTT) Aliquotas 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 el ligamiento total (TB) y no específico (NS) en presencia y ausencia de naloxona 10 µM respectivamente Los tubos fueron vortexeados e incubados a 25°C durante 60-75 minutos tiempo después del cual los contenidos fueron rápidamente filtrados al vacío y lavados con aproximadamente 12 ml de buffer de lavado/tubo congelado (Tris 50 mM pH 7.0 MgCl₂ 3mM) a través de filtros GF/B (Whatman) remojados previamente durante al menos 2 horas en polietilenglicol al 0.1% La 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 TopCount (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]³⁵S es combinado con los compuestos de prueba y membranas de las células HEK 293S que expresan los receptores opioides humanos clonados o a partir de cerebros homogenizados de ratones y ratas Los agonistas estimulan el ligamiento con GTP [γ]³⁵S en estas membranas Los valores EC₅₀ y E_{max} de los compuestos se determinan a partir de las curvas de dosis-respuesta Las variaciones derechas de la curva dosis-

67
64

respuesta por el antagonista delta naltrindol son llevadas a cabo para verificar que la actividad agonista es mediada a través de receptores delta

Procedimiento para el GTP de cerebro de rata

Las membranas de cerebro de ratas son derretidas a 37°C pasadas 3 veces a través de agujas medidoras de punta roma de 25 y se diluyen en el ligante GTP [γ]S (Hepes 50 mM NaOH 20 mM NaCl 100 mM EDTA 1 mM MgCl₂ 5 mM pH 7.4 adicionar fresco DTT 1 mM BSA 0.1%) Al GDP final de 120 μ M se le adicionan diluciones de membranas El EC₅₀ y Emax de los compuestos se evalua a partir de las curvas de dosis respuesta de 10 puntos hechas en 300 μ l con la cantidad apropiada de proteina de membrana (20 μ g/pozo) y 100000-130000 dpm de GTP [γ]³⁵S por pozo (0.11 - 0.14nM) El ligamiento basal y máximo estimulado se determina en ausencia y presencia de SNC 80.3 μ M

Análisis de datos

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

Tabla 2 Datos Biológicos

Ex #	HDELTA (nM)			CEREBRO DE RATA (nM)		CEREBRO DE RATON (nM)	
	IC ₅₀	EC ₅₀	%EMax	EC ₅₀	%EMax	EC ₅₀	%EMax
1 13	0.293	0.262	95.005	3.97	118.825	4.493	122
	1.18	33.981	112.41	30.387	162.873	31.267	162.71

Experimentos 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 experimentos individuales se obtuvieron a partir de ajustes no lineales de radioligando específicamente enlazado (B) vs radioligando libre nM (F) de un individuo de acuerdo con un modelo de un sitio.

Determinación de Mecano-Alodinia usando la Prueba de Von Frey

La prueba se realizó entre las 08:00 y las 16:00 horas usando el método descrito por Chaplan et al (1994). Las ratas fueron colocadas en jaulas Plexiglas en la parte superior de una malla de fondo metálico que permitía el acceso a la garra y se dejaron 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 sene 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 retiro del 50% se determinó usando el método de Dixon de subida bajada (1980). La prueba empezó con el cabello de 2.04 g en la

mitad de la serie. Los estímulos siempre se presentaron de forma consecutiva ya sea ascendente o descendente. En ausencia de respuesta de retiro de la garra al cabello seleccionado inicialmente se presentaba un estímulo más fuerte. En caso de retiro de la garra se escogía el estímulo siguiente más débil. El cálculo del umbral óptimo por este método requiere de 6 respuestas en la cercanía inmediata del 50% del umbral y el conteo de estas 6 respuestas empieza cuando ocurre el primer cambio en la respuesta es decir cuando el umbral se cruzó por primera vez. En los casos en que el umbral caía fuera del rango de los estímulos se asignaban los valores de 15 14 (sensibilidad normal) o 0 41 (alodinia máxima) respectivamente. El modelo resultante de respuestas negativas y positivas se tabuló usando la convención X = no retiro O = retiro y el umbral del 50% de retiro se interpoló usando la fórmula

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

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 media entre los estímulos (unidades log). Aquí $\delta = 0.224$

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

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

Administración de la Sustancia de Prueba

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

prueba y la prueba de Von Frey vanó dependiendo de la naturaleza del compuesto de prueba

Prueba de Wrthing

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 Wrthing 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 Wrthing 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 entregado centralmente Intraventricularmente (i c v) o intratecalmente (i t) se administra un volumen de 5 μ L

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

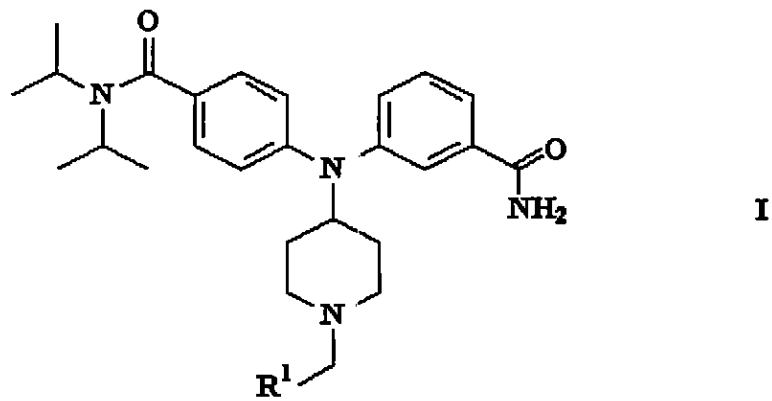
El animal (ratón) es observado por un periodo de 20 minutos anotando y compilando el numero de ocurrencias (reflejo de Wrthing) al final del experimento Los ratones son mantenidos en jaulas individuales tipo caja de zapato con camas de contacto Usualmente se observan un total de 4 ratones al mismo tiempo 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 seifter en las ratas

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

REIVINDICACIONES

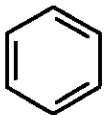
1 Un compuesto de la fórmula I



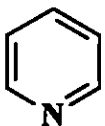
en donde

R^1 es seleccionado de cualquiera de los siguientes compuestos

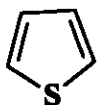
(i) fenilo



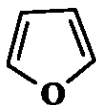
(ii) piridinilo



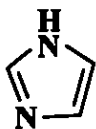
(iii) tienilo



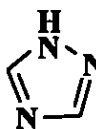
(iv) furanilo



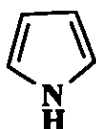
(v) imidazolilo



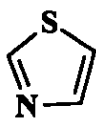
(vi) triazolilo



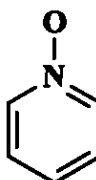
(vii) pirrolilo



(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 de alquilo C_1 C_6 lineal o ramificado NO_2 CF_3 alcoxi C_1 - C_6 cloro fluor bromo y yodo así como sales de estos

2 Un compuesto según la Reivindicación 1 en donde cada anillo fenilo R^1 y cada anillo heteroaromático R^1 puede sustituirse independientemente

adicionalmente por 1 2 o 3 sustituyentes seleccionados de metilo CF₃ cloro fluor bromo y yodo

3 Un compuesto segun la Reivindicación 1 en donde cada anillo fenilo R¹ y cada anillo heteroaromatico R¹ puede independientemente ser adicionalmente sustituido por un grupo metilo

4 Un compuesto segun la Reivindicación 1 en donde R¹ es fenilo pirrolilo pindinilo tienilo o furanilo

5 Un compuesto segun la Reivindicación 1 seleccionado de cualquiera de los siguientes

3 [(1 benzil piperidin-4 il)-(4-diisopropil carbamoil fenil)-amino] benzamida

3 [(4 diisopropil-carbamoil fenil) (1 piridin 2-ilmetil piperidin-4 il) amino] benzamida

3 [(4 diisopropil-carbamoil fenil) (1 tiofen 2 ilmetil pipendin-4 il) amino]-benzamida

3 [(4-diisopropil carbamoil fenil)-(1 tiazolil 2-ilmetil piperidin-4 il) amino] benzamida

3 [(4-diisopropil carbamoil-fenil)-(1-tiofen 3 ilmetil piperidin-4-il) amino] benzamida

3-[(4 diisopropil carbamoil-fenil) (1-furan 2 il-metil pipendin-4 il) amino] benzamida

3 [(4 diisopropil carbamoil-fenil) (1-furan 3 il metil pipendin 4 il) amino] benzamida

3-[[1 (4 Cloro bencil) piperidin-4 il] (4-diisopropil carbamoil fenil)-amino] benzamida

3-[(4-diisopropil carbamoil fenil) [1 (3H imidazol 2-il metil) piperidin-4 il] amino] benzamida

3 [[1-(4-Fluoro-bencil) piperidin-4 il] (4 Diisopropil carbamoil-fenil) amino] benzamida

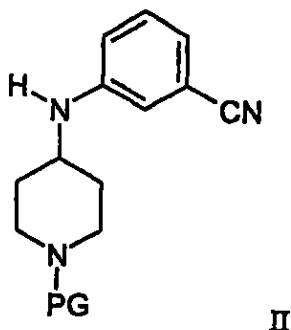
3 [(4 diisopropil carbamoil-fenil) (1 pirrol 2-il-metil piperidin-4-il)-amino] benzamida

3 [[1 (4 metil bencil) piperidin-4-il]-(4 Diisopropil carbamoil fenil)-amino] benzamida o

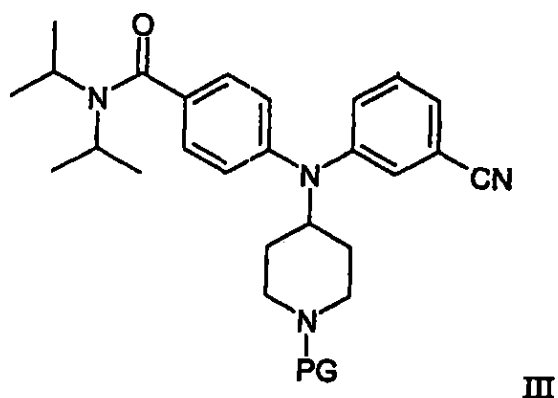
3 [[1 (4 etil bencil) piperidin-4 il] (4-Diisopropil carbamoil fenil) amino]-benzamida

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

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

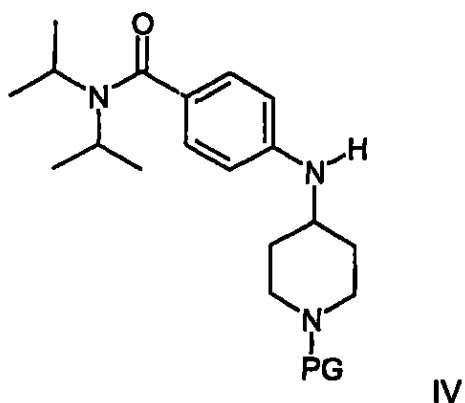


donde PG es un grupo protector uretano como Boc y CBZ o bencilo o un grupo protector bencilo sustituido como el 2,4 dimetoxibencilo N-N diisopropil-4-bromobenzamida usando un catalizador de paladio por ejemplo (Pd₂(dba)₃) en presencia de una base como *Tert*-Butóxido de Sodio para producir los compuestos de la formula general III

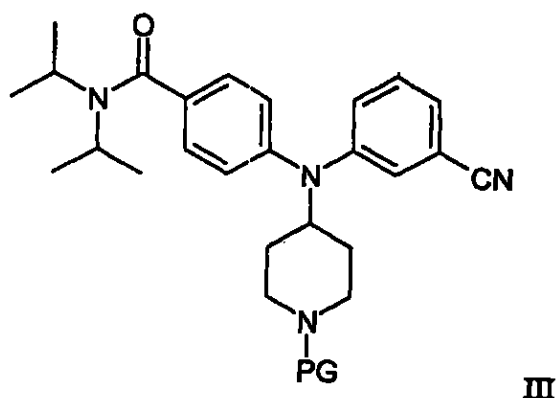


que son posteriormente desprotegidos bajo condiciones estándar y alquilados bajo condiciones reductoras con un compuesto de la formula general R^1 CHO para producir compuestos de la fórmula general I

8 Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula I que comprende la reaccion de un compuesto de la formula general IV



donde PG es un grupo protector uretano como Boc y CBZ o bencilo o un grupo protector bencilo sustituido como el 2 4 dimetoxibencilo 3 bromobenzonitrilo 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 formula general III



que son posteriormente desprotegidos bajo condiciones estándar y alquilados bajo condiciones reductoras con un compuesto de la fórmula general R^1 CHO para producir los compuestos de la fórmula general I

9 Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en terapia

10 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

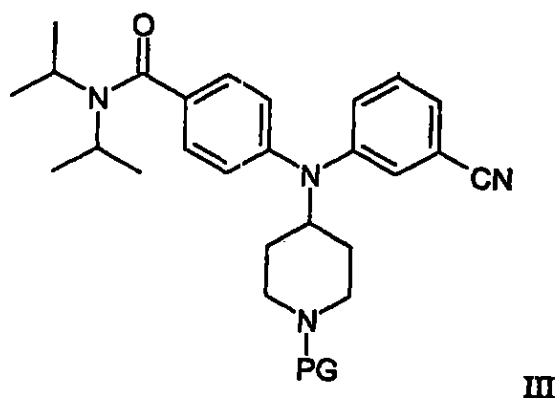
11 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I según la Reivindicación 1 como un ingrediente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable

12 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

13 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 funcionales

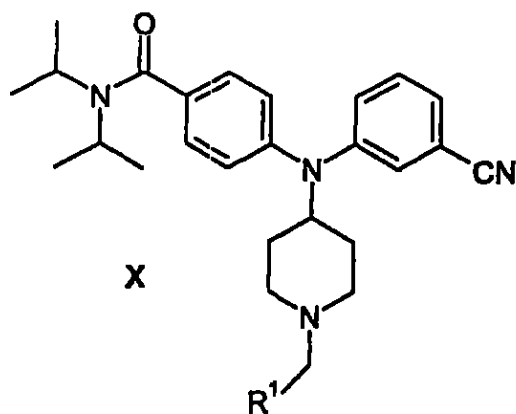
14 Un método para el tratamiento de la ansiedad en el cual se administra una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 a un sujeto que sufre de dicha ansiedad

15 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

16 Un compuesto de la Fórmula X



donde R¹ es seleccionado de cualquiera de los compuestos fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, triazolilo o piridil N-óxido

79

76

DECLARACION BAJO LA REGLA 4 17 PCT

(Que acredita el traspaso del inventor al solicitante)

SOLICITUD DEL PCT

100373-1 WO

Original (para PRESENTACION) – impreso el 15 05 2002 01 12 34 PM

VIII	Declaraciones	Numero de declaraciones	
VIII 1	Declaracion 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	Declaracion 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 inventoria (unicamente para el propósito de designación de los Estados Unidos de Aménca)	-	
VIII 5	Declaración en cuanto a las revelaciones no perjudiciales o excepciones de falta de novedad		

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 cesion 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 cesion 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

Abstrazene C.
CASO. 100373 - 1 PCO .
4/6

34

78

PCT REQUEST

100373 1 WO

Original (for SUBMISSION) printed on 15 05 2002 01 12 34 PM

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	-	

32
79

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

*

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesion 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 []

Andrés Posse
Firma Responsable

Fecha _____

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

Folio 84
Extrato publicación



85
81

2020
Bogotá, D C

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N° 00505

ASUNTO

Radicación N°	03 – 100168
Solicitud internacional	PCT/SE02/00955
Fecha inicio fase nacional	18/12/2003
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica 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 Unica 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 FNE 2004

202059