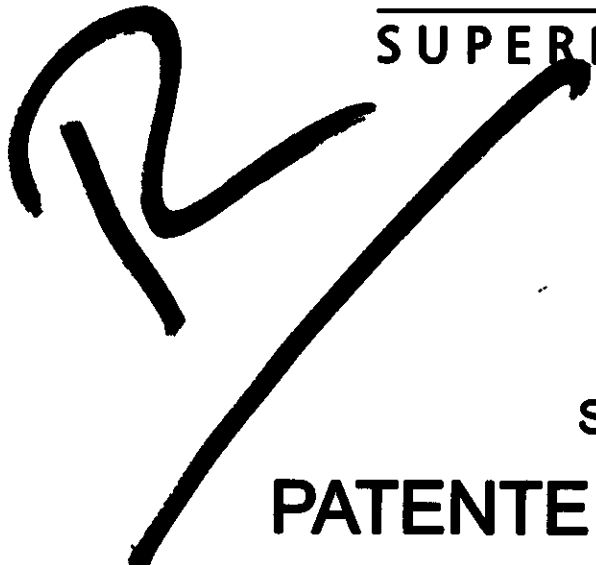




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

110302



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-1330

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "USO DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK-1 PARA EL TRATAMIENTO DE
LESIONES CEREBRALES, ESPINALES O NEURONALES"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/435

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASLE, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. 9 ENE 2004

2020 99
2020108

(FORMA P 10)

GF

4.4

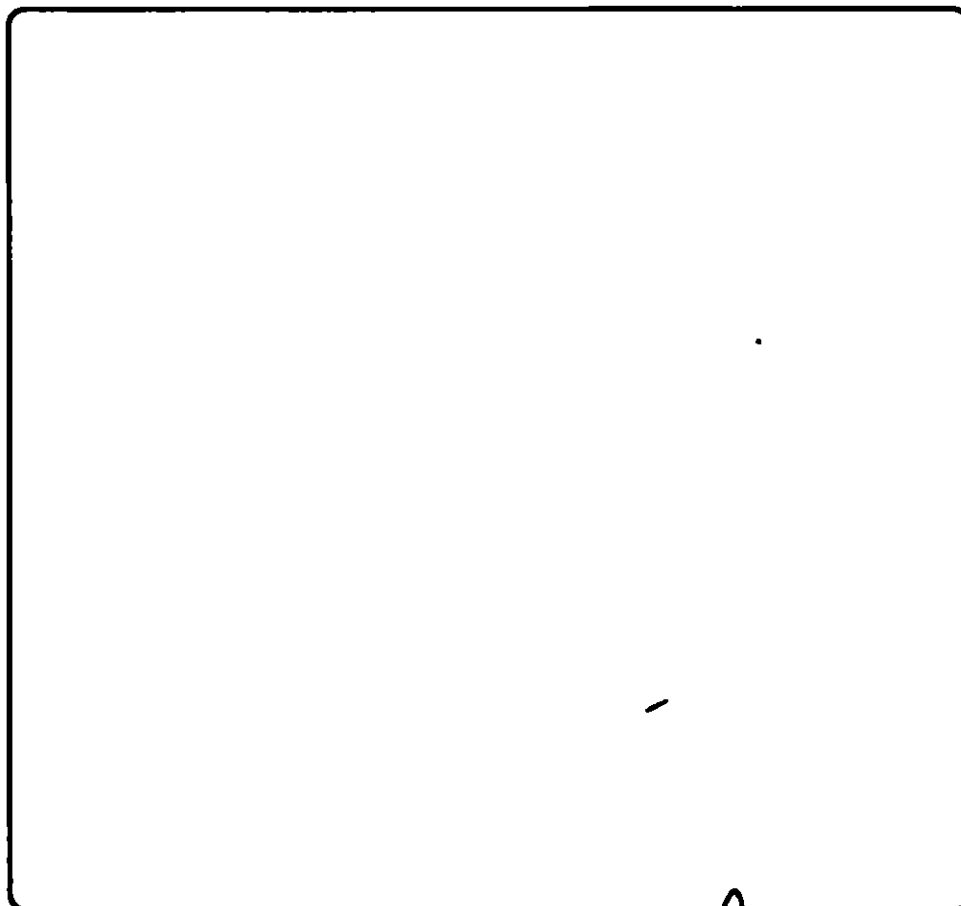
PETITORIO  Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA  04 001330 00 SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO Radicación : 04001330 00000000 Foliares: 177 Fecha (MM/AA): 2004-01-09 16:25:26 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNC1 411 PRESENTAL Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES			
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD 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: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 3284270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3284270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 17.159.681 TP 10.784
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: HOFFMANN, Torsten; NIMMO, Alan, John; SLEIGHT, Andrew; VANKAN, Pierre y VINK, Robert. Dirección: Kleinhueninger Strasse 15, 79576 Weil am Rhein, Alemania; 2/4 Staton Terrace, North Ward, Townsville, Queensland 4810, Australia; Le Manoir, 3a, rue de la Lislere, F-68400 Riedisheim, Francia; Mythestrasse 8, CH-4054 Basle, Suiza y 6 Cowell Crescent, Pasadena, South Australia 5042, Australia. Nacionalidad o Domicilio: Alemania, Austrlia, Francia y Suiza.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP02/07323 Fecha: 03-07-02 Publicación Internacional No. WO 03/006016 A2 Fecha: 23-01-03			
6 Título (54) "USO DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK-1 PARA EL TRATAMIENTO DE LESIONES CEREBRALES, ESPINALES O NEURONALES"			
7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/435			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 10-07-01	(31) Número de Solicitud 01116812.7
9 Comprobante de Pago No. 04-473 Fecha: 08-01-04			

10

ANEX S

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

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO CORREA

FIRMA:

C.C. 17.159.661 Btá. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04001110 00000000 Folios: 177
Fecha (ADM): 2004-01-09 16:25:26
Trámite : 011 PCT-PAIENT J/9 FARE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 04 - 473
FECHA : ENERO 6 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13391439	06/01/2004	8,162,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

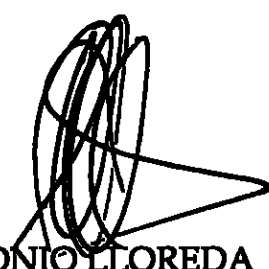
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

ANEXO

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



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial, escritos simultáneamente en inglés y en español.

El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden, como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:

BEAT BURGIN, NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Nota. 50/2001

A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 expedida en Alemán, en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha 7 de Marzo de 2001, firmado por Heidi Fischer.



Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

Angela A. Pui
ANGELA A. PUIGGROS MAYORGA
 Traductor e Intérprete Jurado
 Resol. No. 0177 del 27 de Julio de 1997

5

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

6. un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F. Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs. JOSE ANTONIO LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLORED A y/o JOSE LLORED A CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia. Dado y firmado por los Drs. H.F. Czekay y W. Spoden, el 28 de febrero 2001. Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B. Bûrgin, el 2 de marzo 2001.

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Bûrgin

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el

7. por la Cancillería de Estado del

8. bajo el No 2.129/ 3.585

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

Fdo.: firma ilegible

Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 24 de abril 2001.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 594 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Jur
421808
Quirga
COPIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 APR 26 18:08

EEF DE TELECOMUNICACIONES
SANTIA

NOTARIO SEXTO DEL CUSCO
BOBOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENIDO A LA VISTA
10 MAY 2003
JUAN CARLOS

Los abajo firmados.

F.Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

The undersigned,

F.Hoffmann-La Roche AG a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6°, nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto los facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; 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 creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistír, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

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

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr. H.-F. Czepak
Assistant Manager

Dr. W. Spoden
Holder of
Procuration

Given and signed this



WILD EXECUTE OTHER SIDE

[Handwritten signature]



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterzeichnet von *[Handwritten signature]*

3. in seiner Eigenschaft als *[Handwritten signature]*

4. sie ist versehen mit dem *[Handwritten signature]*

Rec. dat

- 7. Mär 2001

5. in Basel (Sole)

7. durch die Staatsekretärin des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. *27251315*

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:



NOTARIO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

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

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

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

Notary Public (Notario Público).

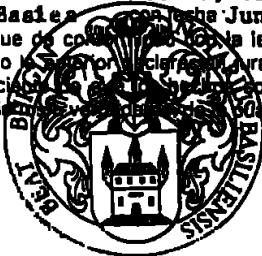
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
~~Estados Unidos de América~~
~~Estado de~~ Basilea (ss)
~~Condado de~~

Hoy 2 de Marzo de 2001 comparecieron
Dr. H.-F. Czekay y Dr. W. Spoden, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
son Asistentes de Gerencia

de F.Hoffmann-La Roche AG la compañía nombrada en
el documento, que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Suiza, domiciliada en la ciudad de
Basilea, Condado de
Estado de Suiza, Suiza, y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha Compañía para conferir
este poder; que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de .
Estado de Basilea, el día Jun. 15/89,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado, el poder juramentado es
prueba suficiente para el objeto sobre que ella
versa son ciertos y veraces.



Not. Not. Nr. 50/2001

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of , 20 , 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 , 20 , 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 Switzerland
State of Basle- (ss)
County of City

On this 2nd day of March , 2001 .
personally Dr. H.-F. Czekay and Dr. W. Spoden
came

to me known, and known to me to be the person who
executed the foregoing instrument, who being by me
known to be the Assistant Manager of F.Hoffmann-La
Roche AG, a corporation organized and existing under
the laws of the State of Switzerland, 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 Switzer-
land, City of Basle, under date of
15th day of June 1989, 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.

Handwritten signature: H. C. Czekay

12
7

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 Caso 20931	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/EP 02/07323	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03/07/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 10/07/2001
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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

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

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

1. Bases del reporte

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

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

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

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

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

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

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

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

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

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

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

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

**USO DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK-1 CON ESTRUCTURA PIRIDINICA,
PARA EL TRATAMIENTO DE LESIONES CEREBRALES, ESPINALES O NEURONALES**

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/EP 02/07323

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC7: A61K31/435 A61P25/28

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internacional, CHEM ABS Dato, WPI Dato, MEDLINE, SCISEARCH, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 6 225 316 B1 (BOES MICHAEL ET AL) 1 de Mayo de 2001 (2001-05-01) columna 1, línea 4 – columna 3, línea 20 ejemplo A	19-21
Y	reivindicaciones 3, 17, 18	1-18
X	EP 1 103 545 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 de Mayo de 2001 (2001-05-30) página 1, línea 1 – línea 56	19-21
Y	reivindicaciones 9, 10	1-18
Y	EP 1 103 546 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 de Mayo de 2001 (2001-05-30) página 5, línea 52 – línea 57 reivindicación 1	1-21
	— -/-	

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes	
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
15 de Enero de 2003	27/01/ 2003
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Bonzano, C

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/07323

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	EP 1 035 115 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 de Septiembre de 2000 (2000-09-13) citado en la solicitud página 4, paragrafo 2 – paragrafo 3 ejemplo A	1-21
Y	US 4 745 123 A (BUTLER DONALD E ET AL) 17 de Mayo de 1988 (1988-05-17) ejemplo 3, 46, 57 columna 1, paragrafo 1 – paragrafo 4	1-21
Y	US 5 607 947 A (HIPSKIND PHILIP A) 4 de Marzo de 1997 (1997-03-04) columna 70, línea 54 – columna 71, línea 13	1-21
Y	W0 01 25219 A (GLAXO GROUP LTD; GIOVANNINI RICCARDO (IT); ST DENIS YVES (IT) ; ALV) 12 de Abril de 2001 (2001-04-12) página 1, línea 3 – página 2, línea 5 página 11, línea 8 – página 12, línea 7	1-21
Y	EP 0 721 778 A (PFIZER) 17 de Julio de 1996 (1996-07-17) citado en la solicitud página 2, línea 1 – línea 23 reivindicación 1	1-21
E	W0 01 52844 A (VINK ROBERT; NIMMO ALAN JOHN (AU); UNIV JAMES COOK (AU)) 26 de Julio de 2001 (2001-07-26) citado en la solicitud página 1, paragrafo 2 página 5, paragrafo 1	1-21

15
10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/07323

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6225316 B1	01-05-2001	AU 3154900 A BR 0008494 A CN 1341100 T CZ 20013047 A3 W0 0050401 A1 EP 1157005 A1 HR 20010604 A1 HU 0200139 A2 JP 2002537382 A NO 20014098 A TR 200102489 T2	14-09-2000 05-02-2002 20-03-2002 13-02-2002 31-08-2000 28-11-2001 31-08-2002 29-06-2002 05-11-2002 23-08-2001 22-04-2002
EP 1103545 A	30-05-2001	EP 1103545 A1 AU 7178700 A BG 104992 A BR 0005616 A CN 1297888 A DE 10058310 A1 ES 2171134 A1 FR 2801590 A1 GB 2356863 A HR 20000809 A1 HU 0004725 A2 JP 2001151754 A NO 20006012 A PL 344147 A1 SK 17932000 A3	30-05-2001 31-05-2001 30-11-2001 17-07-2001 06-06-2001 31-05-2001 16-02-2002 01-06-2001 06-06-2001 31-12-2001 29-04-2002 05-06-2001 30-05-2001 04-06-2001 06-11-2001
EP 1103546 A	30-05-2001	EP 1103546 A1 CN 1297887 A JP 2001151755 A US 6303790 B1	30-05-2001 06-06-2001 05-06-2001 16-10-2001
EP 1035115 A	13-09-2000	EP 1035115 A1 AU 1946800 A BG 104187 A BR 0000908 A CN 1270959 A DE 10008042 A1 ES 2171109 A1 FR 2790473 A1 GB 2347422 A HR 20000097 A1 HU 0000748 A2 IT MI20000328 A1 JP 2000247957 A NO 20000885 A NZ 502948 A PL 338598 A1 SK 2352000 A3 TR 200000520 A2 US 6297375 B1 US 6310664 B1 US 2002091265 A1 ZA 200000894 A	13-09-2001 31-08-2000 30-11-2000 12-09-2000 25-10-2000 31-08-2000 16-08-2002 08-09-2000 06-09-2000 31-10-2001 28-03-2001 23-08-2001 12-09-2000 25-08-2000 28-09-2001 28-08-2000 12-09-2000 21-06-2001 02-10-2001 30-10-2001 11-07-2002 24-08-2000
US 4745123 A	17-05-1988	AT 54910 T CA 1285939 A1	15-08-1990 09-07-1991

**Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/07323**

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Julio 1992)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference CASE 20931	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/EP 02/ 07323	International filing date (day/month/year) 03/07/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 10/07/2001
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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:

USE OF NK-1 RECEPTOR ANTAGONISTS WITH PYRIDINIC STRUCTURE, FOR THE TREATMENT OF BRAIN, SPINAL OR NERVE INJURY

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.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/435 A61P25/28

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)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, MEDLINE, SCISEARCH, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 225 316 B1 (BOES MICHAEL ET AL) 1 May 2001 (2001-05-01) column 1, line 4 -column 3, line 20 example A	19-21
Y	claims 3,17,18	1-18
X	EP 1 103 545 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 May 2001 (2001-05-30) page 1, line 1 - line 56	19-21
Y	claims 9,10	1-18
Y	EP 1 103 546 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 May 2001 (2001-05-30) page 5, line 52 - line 57 claim 1	1-21
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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 document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 January 2003

Date of mailing of the international search report

27/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 LV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07323

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 035 115 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 September 2000 (2000-09-13) cited in the application page 4, paragraph 2 - paragraph 3 example A	1-21
Y	US 4 745 123 A (BUTLER DONALD E ET AL) 17 May 1988 (1988-05-17) examples 3,46,57 column 1, paragraph 1 - paragraph 4	1-21
Y	US 5 607 947 A (HIPSKIND PHILIP A) 4 March 1997 (1997-03-04) column 70, line 54 -column 71, line 13	1-21
Y	WO 01 25219 A (GLAXO GROUP LTD ;GIOVANNINI RICCARDO (IT); ST DENIS YVES (IT); ALV) 12 April 2001 (2001-04-12) page 1, line 3 -page 2, line 5 page 11, line 8 -page 12, line 7	1-21
Y	EP 0 721 778 A (PFIZER) 17 July 1996 (1996-07-17) cited in the application page 2, line 1 - line 23 claim 1	1-21
E	WO 01 52844 A (VINK ROBERT ;NIMMO ALAN JOHN (AU); UNIV JAMES COOK (AU)) 26 July 2001 (2001-07-26) cited in the application page 1, paragraph 2 page 5, paragraph 1	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07323

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6225316	B1	01-05-2001	
		AU 3154900 A	14-09-2000
		BR 0008494 A	05-02-2002
		CN 1341100 T	20-03-2002
		CZ 20013047 A3	13-02-2002
		WO 0050401 A1	31-08-2000
		EP 1157005 A1	28-11-2001
		HR 20010604 A1	31-08-2002
		HU 0200139 A2	29-06-2002
		JP 2002537382 A	05-11-2002
		NO 20014098 A	23-08-2001
		TR 200102489 T2	22-04-2002
EP 1103545	A	30-05-2001	
		EP 1103545 A1	30-05-2001
		AU 7178700 A	31-05-2001
		BG 104992 A	30-11-2001
		BR 0005616 A	17-07-2001
		CN 1297888 A	06-06-2001
		DE 10058310 A1	31-05-2001
		ES 2171134 A1	16-08-2002
		FR 2801590 A1	01-06-2001
		GB 2356863 A	06-06-2001
		HR 20000809 A1	31-12-2001
		HU 0004725 A2	29-04-2002
		JP 2001151754 A	05-06-2001
		NO 20006012 A	30-05-2001
		PL 344147 A1	04-06-2001
		SK 17932000 A3	06-11-2001
EP 1103546	A	30-05-2001	
		EP 1103546 A1	30-05-2001
		CN 1297887 A	06-06-2001
		JP 2001151755 A	05-06-2001
		US 6303790 B1	16-10-2001
EP 1035115	A	13-09-2000	
		EP 1035115 A1	13-09-2000
		AU 1946800 A	31-08-2000
		BG 104187 A	30-11-2000
		BR 0000908 A	12-09-2000
		CN 1270959 A	25-10-2000
		DE 10008042 A1	31-08-2000
		ES 2171109 A1	16-08-2002
		FR 2790473 A1	08-09-2000
		GB 2347422 A	06-09-2000
		HR 20000097 A1	31-10-2001
		HU 0000748 A2	28-03-2001
		IT MI20000328 A1	23-08-2001
		JP 2000247957 A	12-09-2000
		NO 20000885 A	25-08-2000
		NZ 502948 A	28-09-2001
		PL 338598 A1	28-08-2000
		SK 2352000 A3	12-09-2000
		TR 200000520 A2	21-06-2001
		US 6297375 B1	02-10-2001
		US 6310664 B1	30-10-2001
		US 2002091265 A1	11-07-2002
		ZA 200000894 A	24-08-2000
US 4745123	A	17-05-1988	
		AT 54910 T	15-08-1990
		CA 1285939 A1	09-07-1991

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07323

21
16

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4745123	A		DE 3763863 D1	30-08-1990
			EP 0235663 A1	09-09-1987
			ES 2029801 T3	01-10-1992
			GR 3000682 T3	27-09-1991
			JP 2117641 C	06-12-1996
			JP 8032682 B	29-03-1996
			JP 62192358 A	22-08-1987
US 5607947	A	04-03-1997	CA 2162786 A1	23-05-1996
			EP 0714891 A1	05-06-1996
WO 0125219	A	12-04-2001	AU 7913900 A	10-05-2001
			BR 0014541 A	17-09-2002
			CZ 20021166 A3	13-11-2002
			WO 0125219 A2	12-04-2001
			EP 1218359 A2	03-07-2002
			NO 20021637 A	06-06-2002
			TR 200200936 T2	22-07-2002
EP 0721778	A	17-07-1996	EP 0721778 A2	17-07-1996
WO 0152844	A	26-07-2001	WO 0152844 A1	26-07-2001
			AU 2656001 A	31-07-2001
			BR 0107695 A	15-10-2002
			CZ 20022804 A3	13-11-2002
			EP 1261335 A1	04-12-2002
			NO 20023423 A	16-09-2002

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

23 de Enero de 2003 (23.01.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/006016 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/435

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/07323

(22) Fecha de Registro Internacional: 3 de Julio de 2002
(03.07.2002)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
01116812.7 10 de Julio de 2001 (10.07.2001) EP

(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124 Grenzachstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventores: HOFFMANN, Torsten; Kleinhueninger
Strasse 15, 79576 Weil am Rhein (DE). NIMMO,
Alan, John; 2/4 Staton Terrace, North Ward,
Townsville, Queensland 4810 (AU). SLEIGHT,
Andrew; Résidence Le Manoir, 3a, rue de la Lisière,
F-68400 Riedisheim (FR). VANKAN, Pierre;
Mythestrasse 8, CH-4054 Basle. VINK, Robert; 6
Cowell Crescent, Pasadena, South Australia 5042
(AU).

(74) Agente: WAECHTER, Dieter; 124 Grenzachstrasse,
CH-4070 Basle (CH).

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

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

Publicado:

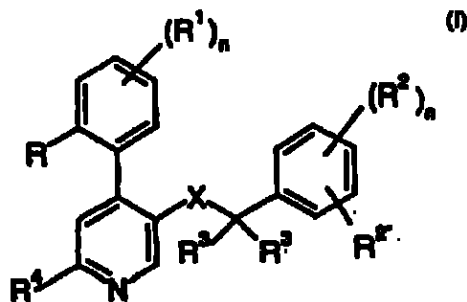
— con reporte de búsqueda internacional y para ser publicado
con la presentación de este reporte.

— Antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase

a
"Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "USO DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK-1 PARA EL TRATAMIENTO DE LESIONES CEREBRALES, ESPINALES O NEURONALES"



(57) Resumen: La invención se refiere al uso de un antagonista del receptor NK-1, en combinación opcionalmente con una sal de magnesio, para el tratamiento y/o prevención de lesiones cerebrales, espinales o neuronales, en donde dicho antagonista del receptor NK-1 es un compuesto de fórmula general en donde los significados de R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, se explican en la especificación y las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y los pro-fármacos de los mismos tanto solos o en combinación con una sal de magnesio. Se ejemplifica el uso de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida. La invención también se refiere a una composición farmacéuticamente que comprende uno o más de tales antagonistas del receptor NK-1, en combinación opcionalmente con una sal de magnesio, y un excipiente farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y/o prevención de lesiones cerebrales, espinales o neuronales.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
35, rue de la Harpe, CH-1015, Genève, Suisse
P.O. Box 6809, CH-1211, Genève, Suisse
P.O. Box 1734, Armonk, NY 10504, USA

(43) International Publication Date
23 January 2003 (23.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/006016 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/435
(21) International Application Number: PCT/EP02/07323
(22) International Filing Date: 3 July 2002 (03.07.2002)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data:
01116812.7 10 July 2001 (10.07.2001) EP
(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124, Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

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

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

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

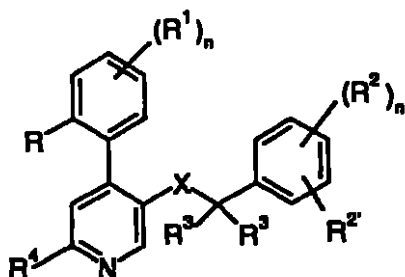
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(72) Inventors: HOFFMANN, Torsten; Kleinhüener Strasse 15, 79576 Weil am Rhein (DE). NIMMO, Alan, John; 2/4 Stanton Terrace, North Ward, Townsville, Queensland 4810 (AU). SLEIGHT, Andrew; Résidence Le Manoir, 3a, rue de la Lisière, F-68400 Riedisheim (FR). VANKAN, Pierre; Mythenstrasse 8, CH-4054 Basle (CH). VINK, Robert; 6 Cowell Crescent, Pasadena, South Australia 5042 (AU).

(74) Agent: WAECHTER, Dieter; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

WO 03/006016 A2

(54) Title: USE OF NK-1 RECEPTOR ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT OF BRAIN, SPINAL OR NERVE INJURY



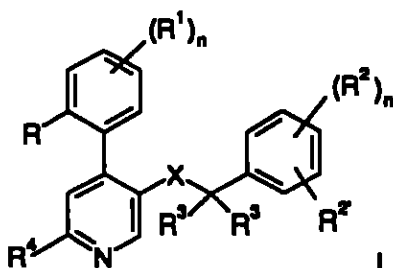
(57) Abstract: The invention relates to the use of an NK-1 receptor antagonist, optionally in combination with a magnesium salt, for the treatment and/or prevention of brain, spinal or nerve injury, wherein said NK-1 receptor antagonist is a compound of the general formula (1) wherein the meanings of R, R¹, R², R³, R⁴ are explained in the specification and the pharmaceutically acceptable acid addition salts and the prodrugs thereof either alone or in combination with a magnesium salt. Exemplified is the use of N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-nicotinamide. The invention also relates to pharmaceutical composition comprising one or more such NK-1 receptor antagonists, optionally in combination with a magnesium salt, and a pharmaceutically acceptable excipient for the treatment and/or prevention of brain, spinal or nerve injury.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

25
20

Reivindicaciones

1. El uso del antagonista del receptor NK-1 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de lesiones cerebrales, espinales o neuronales, en donde el antagonista del receptor NK-1 es un compuesto de fórmula general (I)



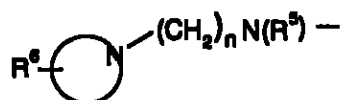
en donde

- R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno o trifluorometilo;
- 10 R¹ es hidrógeno o halógeno; o
- R y R¹ pueden estar juntos -CH=CH-CH=CH-;
- R² y R^{2'} son independientemente uno del otro hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior o ciano; o
- 15 R² y R^{2'} pueden estar juntos -CH=CH-CH=CH-, sustituidos opcionalmente por uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, halógeno o alcoxilo inferior;
- R³ es, independientemente uno del otro si aparecen dos veces, hidrógeno, alquilo inferior o puede, si aparecen dos veces, formar juntos con el átomo de carbono
- 20 al que están unidos un grupo cicloalquilo;
- R⁴ es hidrógeno, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(CH₂)_nOH, alquilo -N(R⁵)S(O)₂-inferior, -N(R⁵)S(O)₂-fenilo, -N=CH-N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(O)R⁵, una amina terciaria cíclica del grupo

26
21



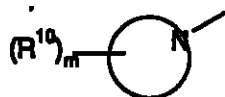
o el grupo



- o R^4 es $-(C\equiv C)_nR^7$ o $-(CR'=CR'')_nR^7$
 en donde R^7 es
- a) halógeno,
 - 5 b) ciano, o los grupos siguientes:
 - c) $(CR'R'')_n-R^8$,
 - d) $-C(O)NR'R''$,
 - e) $-C(O)O(CH_2)_nR^8$,
 - f) $-C(O)R^8$,
 - 10 g) $-N(OH)-(CH_2)_nR^8$,
 - h) $-NR'C(O)-(CH_2)_nR^8$,
 - i) $-N[C(O)-R']_2$,
 - j) $-OR^9$,
 - k) $-(CH_2)_n-SR^9$, $-(CH_2)_n-S(O)R^9$, o $-(CH_2)_n-S(O)_2R^9$,
 - 15 l) arilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcóxilo inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$,
 - 20 m) es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, que contienen de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados de N, O ó S y pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo infe-

27
28

rior, alcoxilo inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$,
nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$ o $-C(O)R'$,
n) es una amina terciaria cíclica saturada de cinco o
seis miembros del grupo



5 que puede contener un heteroátomo adicional, seleccionado de N, O ó S,

R'/R'' son independientemente uno del otro hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo, en donde el grupo alquilo inferior, cicloalquilo o arilo
10 puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'''R''''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'''$, $-C(O)NR'''R''''$, $-C(O)OR'''$ o $-C(O)R'''$,

15 R'''/R'''' son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo,

R^8 es hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$ o arilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados de
20 halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxil inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$, o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, que contienen de una a cuatro heteroátomos, seleccionados de N, O ó S y
25 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano, hi-

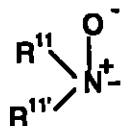
28
23

dr xilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$,

5 R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, arilo, en donde el grupo alquilo inferior o arilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$, o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, que
10 contiene de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados de N, O ó S y pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halógen, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$,
15

R^{10} es $-C(O)-(CH_2)_mOH$ o un grupo oxo;

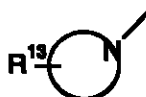
o R^4 es un N-óxido de fórmula general



en donde R^{11} y $R^{11'}$ son independientemente uno del otro $-(CH_2)_pOR^{12}$ o alquilo inferior, en donde R^{12} es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo;
20

o

R^{11} y $R^{11'}$ forman junto con el átomo de N al que están unidos una amina terciaria cíclica del grupo



en donde R^{13} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo infe-

24
24

rior, alcoxil inferior, $-(CH_2)_pOH$, $-COOR^3$, $-CON(R^3)_2$,
 $-N(R^3)CO$ -alquilo inferior o $-C(O)R^3$;

R^5 es, independientemente uno del otro, hidrógeno, C_3 - ϵ -
cicloalquilo, bencilo, fenilo o alquilo inferior;

5 R^6 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, $-(CH_2)_nCOO$ -
alquilo inferior, $-N(R^5)CO$ -alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, ciano, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nOH$, $-CO$ o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, unido opcionalmente mediante un grupo alquileno;

10 X es $-C(O)N(R^5)-$, $-(CH_2)_nO-$, $-O(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mN(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, o $-N(R^5)(CH_2)_m-$;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es 1 ó 2; y

p es 1, 2 ó 3;

15 y las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y los pro-fármacos de las mismas.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el antagonista del receptor NK-1 es un compuesto de fórmula general (I) en que X es $-C(O)N(R^5)-$ y en donde R^5 es metilo, etilo o ciclopropilo.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo consistente en
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

25 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-clorofenil)-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,

30
25

- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-flu ro-
fenil)-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-metoxi-
fenil)-nicotinamida,
5 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-fenil-
nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-etil-4-o-tolil-
nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-ciclopropil-4-o-tolil-
10 nicotinamida,
N-[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-N-metil-4-o-tolil-
nicotinamida,
N-(3,5-di-fluorobencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-di-clorobencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
15 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-
piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico
acid-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-
20 piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-nicotinamida,
Éster etílico del ácido (4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-
1-il)-acético,
Éster etílico del ácido 5'-[(3,5-bis-trifluorometil-
25 bencil)-metil-carbamoil]-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
[1,2']bipiridinil-4-carboxílico,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-propil-
piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,

31
26

- (RS)-6-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-4-o-tolil-nicotinamida,
5 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-tiomorfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-oxo-1 λ^4 -
10 tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-piperazin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida,
15 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-cianometil-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-[4-[2-(2-hidroxi-
20 etoxi)-etil]-piperazin-1-il]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-il-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
25 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-piperazin-1-il]-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-formil-piperazin-1-

32
27

il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, y
N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-il-metil)-6-morfolin-4-il-4-
o-tolil-nicotinamida;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del
5 mismo.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el
antagonista del receptor NK-1 es un compuesto de fórmula
general (I), en donde X es $-N(R^5)-C(O)-$ y R^5 es hidrógeno o
metilo.

10 5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el
compuesto se selecciona del grupo consistente en

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-metil-
piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(4-
15 metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-
fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-
20 piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-
piridin-3-il)-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-o-tolil-piridin-3-
il)-isobutiramida,

25 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-
piridin-3-il)-acetamida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-
piridin-3-il)-propionamida,

33
-26

- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morf lin-4-
il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida,
- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-
morfolin-4-il-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
- 5 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-{6-[metil-(2-
morfolin-4-il-etil)-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il}-
isobutiramida,
- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-pirimidin-
2-il-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,
- 10 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-morfolin-4-il-4-o-
tolil-piridin-3-il)-isobutiramida,
- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-
dimetilamino-piridin-3-il]-isobutiramida,
- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-piperazin-1-
15 il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida,
- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-hidroxi-4'-o-tolil-
3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-N-metil-
isobutiramida,
- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{6-[(2-hidroxi-etil)-
20 metil-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il}-N-metil-isobutiramida,
- (R)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-
pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida,
- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-
25 il-4-o-tolil-piridin-3-il)-acetamida, y
- [2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propil]-[4-(4-
fluoro-2-metil-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-
il]-metilamina;

34
29

una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo consistente en

- 5 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-6-[1,2,4]triazol-1-il-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etilamino)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-
10 hidrox-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico,
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-(2-hidroxi-etoxi)-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico,
15 (R)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, y
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4'-(2-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
20 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto se selecciona del grupo consistente en

- 25 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2-hidroxi-etilamino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,3-dihidro-[1,4]oxazin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

35
30

N-(6-acetilamino-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,

N-[6-(acetil-metil-amino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,

5 (5-([2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino)-4-o-tolil-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,

(5-([2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino)-4-o-tolil-piridin-2-il)-metil-amida del ácid

10 ciclopropanocarboxílico,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-imidazol-1-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida, y

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida;

15 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el antagonista del receptor NK-1 es un compuesto de fórmula general (I), en donde R^4 es $-(C=C)_nR^7$ o $-(CR'=CR'')_nR^7$.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el
20 antagonista del receptor NK-1 es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en donde R^4 es $-(C=C)_nR^7$ o $-(CR'=CR'')_nR^7$ y X es $-C(O)N(CH_3)-$ y $(R^2)_n$ es 3,5-di- CF_3 .

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el compuesto se selecciona del grupo consistente en

25 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroxiacetil-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

36
31

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cianometil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-iodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

5 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico,

éster metílico del ácido 5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-4-o-tolil-piridina-2-carboxílico,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-hidroximetil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

10 6-(5-acetil-tiofen-2-il)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-o-tolil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-

15 carboxílico,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroximetil-fenil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2'-metil-4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico,

20 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-o-tolil-nicotinamida,

6-(3-amino-prop-1-inil)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

(RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxietanosulfinilmetil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

25 etanosulfinilmetil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il-sulfanilmetil)-4-o-tolil-nicotinamida,

(RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridina-

37
32

2-sulfinil)-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridina-2-sulfonyl)-4-o-tolil-nicotinamida, y

5 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-propoxi)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida;

O una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el antagonista del receptor NK-1 es un compuesto de fórmula
10 general (I), en donde R^4 es $-(C=C)_nR^7$ o $-(CR'=CR'')_nR^7$ y X es $-N(CH_3)C(O)-$ y $(R^2)_n$ es 3,5-di- CF_3 .

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el compuesto se selecciona del grupo consistente en
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{6-[hidroxi-(2-hidroxi-
15 etil)-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il}-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(3-oxo-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,
éster (5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-ilcarbamoyl)-
20 metílico del ácido acético,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2-hidroxi-acetilamino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(hidroxiacetil-metil-amino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
25 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
(5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-

metil-amino}-4- -tolil-piridin-2-il)-cicl propanocarbonil-
amida del ácido ciclopropanocarboxílico,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-cloro-4-o-tolil-
piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida,

5 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-2'-
metil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-etinil-4-o-tolil-
piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroximetil-
10 isoxazol-5-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxí-prop-1-
inil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida, y
(RS)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-metoxi-

15 bencenosulfinil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de
los mismos.

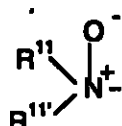
13. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el
20 antagonista del receptor NK-1 es un compuesto de fórmula
general (I), en donde R^4 es $-(C=C)_mR^{11'}$ o $-(CR'=CR'')_mR^{11'}$ y R^3
y $R^{3'}$ son ambos metilo y R es cloro.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde
el compuesto es 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-(2-
25 cloro-fenil)-6-[hidroxi-(2-hidroxi-etil)-amino]-piridin-3-
il)-N-metil-isobutiramida o es 2-(3,5-bis-trifluorometil-
fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(3-oxo-morfolin-4-il)-
piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida o es una sal de adición

34
34

ácida farmacéuticamente aceptable de 1 s mismos.

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el antagonista del receptor NK-1 es un compuesto de fórmula general (I), en donde R⁴ es un N-óxido de fórmula general



5 y X es -C(O)N(R⁵)- y R⁵ es metilo o X es -N(R⁵)-C(O)- y R⁵ es hidrógeno o metilo.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el compuesto se selecciona del grupo consistente en

éster tero-butílico del ácido 4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-4-oxi-piperazina-1-carboxílico,

10 éster etílico del ácido 5'-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4'-o-tolil-1-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico,

15 (RS)-6-[3-(acetil-metil-amino)-1-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,

20 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-4-oxi-tiomorfolin-4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-formil-1-oxi-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-il-metil)-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,

25 N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-N-naftalen-1-il-metil-4-o-

40
35

- tolil-nicotinamida,
N-(2-metoxi-naftalen-1-il-metil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(2-metoxi-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-
- 5 tolil-nicotinamida,
N-(5-cloro-2-metoxi-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,
- 10 N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-N-pentafluorofenilmetil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-N-naftalen-2-il-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-[2-metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-N-
- 15 metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(1,4-dimetoxi-naftalen-2-il-metil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
Ácido 5'-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4'-o-tolil-1-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-
- 20 carboxílico,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
- 25 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4'-(2-cloro-fenil)-1-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il]-N-metil-

41
36

isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-oxi-dimetilamino-4-
tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-

5 oxi-dimetilamino-piridin-3-il]-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-1-(4-hidroxi-1-oxi-4'-o-
tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-N-
metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-[(2-hidroxi-etil)-1-

10 oxi-metil-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-
isobutiramida,

(R)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-1-oxi-
pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida,

15 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-
morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida,

2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-
4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida, y

2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-
20 morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de
los mismos.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el
antagonista del receptor NK-1 es 2-(3,5-bis-trifluorometil-

25 fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-
isobutiramida o es 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-
metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-
isobutiramida o es una sal de adición ácida farmacéutica-

42
37

mente aceptable de los mismos.

18. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en donde se proporciona adicionalmente una dosis farmacológica de magnesio.

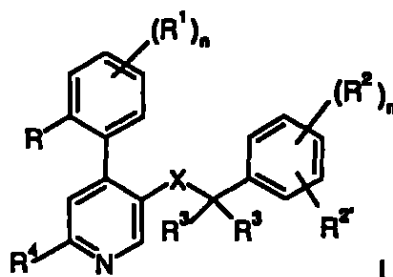
5 19. Una composición farmacéutica que comprende uno o más antagonistas del receptor NK-1 tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un excipiente farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y/o prevención de lesiones cerebrales, espinales o neuronales.

10 20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 que comprende adicionalmente una dosis farmacológica de magnesio.

21. La invención tal como se describe hasta aquí.

43
38Claims

1. The use of an NK-1 receptor antagonist for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of brain, spinal or nerve injury, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of the general formula (I)



5

wherein

R is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl;

R¹ is hydrogen or halogen; or

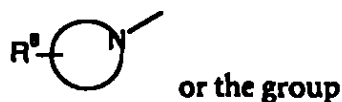
R and R¹ may be together $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

10 R² and R²' are independently from each other hydrogen, halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy or cyano; or

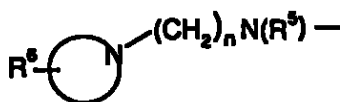
R² and R²' may be together $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, optionally substituted by one or two substituents selected from lower alkyl, halogen or lower alkoxy;

15 R³ is, independently from each other if occurring twice, hydrogen, lower alkyl or may, if occurring twice, form together with the carbon atom to which they are attached a cycloalkyl group;

R⁴ is hydrogen, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2$ -lower alkyl, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2$ -phenyl, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, a cyclic tertiary amine of the group



or the group



20

;

or R⁴ is $-(\text{C}\equiv\text{C})_m\text{R}^7$ or $-(\text{CR}'=\text{CR}'')_m\text{R}^7$
wherein R⁷ is

44
39

a) halogen,

b) cyano, or the following groups:

c) $-(CR'R'')_m-R^8$,d) $-C(O)NR'R''$,5 e) $-C(O)O(CH_2)_nR^8$,f) $-C(O)R^8$,g) $-N(OH)-(CH_2)_nR^8$,h) $-NR'C(O)-(CH_2)_nR^8$,i) $-N[C(O)-R']_2$,10 j) $-OR^9$,k) $-(CH_2)_n-SR^9$, $-(CH_2)_n-S(O)R^9$, or $-(CH_2)_n-S(O)_2R^9$,l) aryl, optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ or $-C(O)R'$,15 m) is a five or six membered heteroaryl group, containing one to four heteroatoms, selected from N, O or S and may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$ or $-C(O)R'$,
n) is a five or six membered saturated cyclic tertiary amine of the group

20

which may contain one additional heteroatom, selected from N, O or S,

R'/R'' are independently from each other hydrogen, hydroxy, lower alkyl, cycloalkyl or aryl, wherein the lower alkyl, cycloalkyl or aryl group may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR'''R''''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'''$, $-C(O)NR'''R''''$, $-C(O)OR'''$ or $-C(O)R'''$,

25

 R'''/R'''' are independently from each other hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl or aryl,

R^8 is hydrogen, cyano, hydroxy, halogen, trifluoromethyl, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$ or aryl, optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ or $-C(O)R'$, or is a five or six membered heteroaryl group, containing one to four heteroatoms, selected from N, O or S and may be optionally substituted by one or more substituents, selected from

30

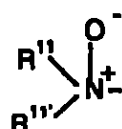
45
40

halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, -NR'R'', nitro, -(CH₂)_mOR', -C(O)NR'R'', -C(O)OR' or -C(O)R',

5 R⁹ is hydrogen, lower alkyl, trifluoromethyl, or aryl, wherein the lower alkyl or aryl group may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, -NR'R'', nitro, -C(O)NR'R'', -(CH₂)_mOR', -C(O)OR' or -C(O)R', or is a five or six membered heteroaryl group, containing one to four heteroatoms, selected from N, O or S and may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, -NR'R'', nitro,
10 -(CH₂)_mOR', -C(O)NR'R'', -C(O)OR' or -C(O)R',

R¹⁰ is -C(O)-(CH₂)_mOH or an oxo group;

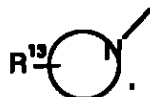
or R⁴ is an N-oxide of the general formula



15 wherein R¹¹ and R^{11'} are independently from each other -(CH₂)_pOR¹² or lower alkyl, wherein R¹² is hydrogen, lower alkyl or phenyl;

or

R¹¹ and R^{11'} form together with the N-atom to which they are attached a cyclic tertiary amine of the group



20 wherein R¹³ is hydrogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, -(CH₂)_pOH, -COOR³, -CON(R³)₂, -N(R³)CO-lower alkyl or -C(O)R³;

R⁵ is, independently from each other, hydrogen, C₃₋₆-cycloalkyl, benzyl, phenyl or lower alkyl;

25 R⁶ is hydrogen, hydroxy, lower alkyl, -(CH₂)_nCOO-lower alkyl, -N(R³)CO-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, cyano, -(CH₂)_nO(CH₂)_nOH, -CHO or a 5-or 6 membered heterocyclic group, optionally bonded via an alkylene group;

96
41

X is -C(O)N(R⁵)-, -(CH₂)_mO-, -O(CH₂)_m-, -(CH₂)_mN(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, or -N(R⁵)(CH₂)_m-;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

m is 1 or 2; and

5 p is 1, 2 or 3;

and the pharmaceutically acceptable acid addition salts and the prodrugs thereof.

2. The use according to claim 1, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of general formula (I) in which X is -C(O)N(R⁵)- and wherein R⁵ is methyl, ethyl or cyclopropyl.

10 3. The use according to claim 2, wherein the compound is selected from the group consisting of

- N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-(2-chloro-phenyl)-nicotinamide,
N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-
15 nicotinamide,
N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-(2-fluoro-phenyl)-nicotinamide,
N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-(2-methoxy-phenyl)-nicotinamide,
N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-phenyl-nicotinamide,
N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-ethyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
20 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-cyclopropyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
N-[1-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
N-(3,5-di-fluorobenzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
N-(3,5-di-chlorobenzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-o-
25 tolyl-nicotinamide,
2'-methyl-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-biphenyl-2-carboxylic acid-(3,5-bis-
trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-
naphthalen-1-yl-nicotinamide,
30 (4-{5-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4-o-tolyl-pyridin-2-yl}-
piperazin-1-yl)-acetic acid ethyl ester,
5'-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4'-o-tolyl-3,4,5,6-
tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carboxylic acid ethyl ester,
N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(4-propyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-
35 nicotinamide,

49
42

- (RS)-6-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-[methyl-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amino]-4-o-tolyl-nicotinamide,
 5 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-thiomorpholin-4-yl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(1-oxo-1 λ^4 -thiomorpholin-4-yl)-4-o-tolyl-nicotinamide,
 10 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -thiomorpholin-4-yl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-piperazin-1-yl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 15 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(4-cyanomethyl-piperazin-1-yl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-[4-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-piperazin-1-yl]-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 20 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-methyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl-methyl)-piperazin-1-yl]-4-o-tolyl-nicotinamide,
 25 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(4-formyl-piperazin-1-yl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide, and
 N-methyl-N-(2-methyl-naphthalen-1-yl-methyl)-6-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-nicotinamide;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

- 30 4. The use according to claim 1, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of general formula (I), wherein X is -N(R⁵)-C(O)- and R⁵ is hydrogen or methyl.
5. The use according to claim 4, wherein the compound is selected from the group consisting of
- 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide,
 35 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,

98
43

- 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
5 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-acetamide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-
10 propionamide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(6-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
15 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-{methyl-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amino}-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(6-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-
20 isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-dimethylamino-pyridin-3-yl]-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(6-piperazin-1-yl-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-isobutyramide,
25 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(4-hydroxy-4'-o-tolyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-yl)-N-methyl-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
(R)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
30 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(6-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-acetamide, and
[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-methylamine;
35 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

6. The use according to claim 2, wherein the compound is selected from the group consisting of

N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-6-[1,2,4]triazol-1-yl-

99
44

nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(2-hydroxy-ethylamino)-N-methyl-4-o-tolyl-
 nicotinamide,
 4-hydroxy-4'-o-tolyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-carboxylic acid
 5 (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
 4-(2-hydroxy-ethoxy)-4'-o-tolyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-
 carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
 (R)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-N-methyl-
 4-o-tolyl-nicotinamide, and
 10 4'-(2-chloro-phenyl)-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-
 carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide;
 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

7. The use according to claim 4, wherein the compound is selected from the group
 consisting of
 15 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(2-hydroxy-ethylamino)-4-o-tolyl-
 pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(2,3-dihydro-[1,4]oxazin-4-yl)-4-o-tolyl-
 pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
 N-(6-acetylamino-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-
 20 methyl-isobutyramide,
 N-[6-(acetyl-methyl-amino)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-
 phenyl)-N-methyl-isobutyramide,
 cyclopropanecarboxylic acid (5-[[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-
 propionyl]-methyl-amino]-4-o-tolyl-pyridin-2-yl)-amide,
 25 cyclopropanecarboxylic acid (5-[[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-
 propionyl]-methyl-amino]-4-o-tolyl-pyridin-2-yl)-methyl-amide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(6-imidazol-1-yl-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-
 N-methyl-isobutyramide, and
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-(2-hydroxy-
 30 ethylamino)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide;
 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

8. The use according to claim 1, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound
 of general formula (I), wherein R^4 is $-(C\equiv C)_mR^7$ or $-(CR'=CR'')_mR^7$.

9. The use according to claim 8, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound
 35 according to formula (I), wherein in R^4 is $-(C\equiv C)_mR^7$ or $-(CR'=CR'')_mR^7$ and X is
 $-C(O)N(CH_3)-$ and $(R^2)_n$ is 3,5-di- CF_3 .

50
45

10. The use according to claim 9, wherein the compound is selected from the group consisting of

- N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(4-hydroxyacetyl-piperazin-1-yl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
- 5 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-chloro-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide, N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-cyanomethyl-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide, N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-iodo-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide, 4-o-tolyl-[2,4']bipyridinyl-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
- 10 5-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4-o-tolyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester, N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-hydroxymethyl-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide, 6-(5-acetyl-thiophen-2-yl)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
- 15 4-o-tolyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[2,4']bipyridinyl-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide, N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(4-hydroxymethyl-phenyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
- 20 2'-methyl-4-o-tolyl-[2,4']bipyridinyl-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide, N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-o-tolyl-nicotinamide, 6-(3-amino-prop-1-ynyl)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
- 25 (RS)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(2-hydroxy-ethanesulfinylmethyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide, N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl)-4-o-tolyl-nicotinamide,
- 30 (RS)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(pyridine-2-sulfinyl)-4-o-tolyl-nicotinamide, N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(pyridine-2-sulfonyl)-4-o-tolyl-nicotinamide, and N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(3-hydroxy-propoxy)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide;
- 35

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

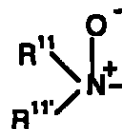
51
46

11. The use according to claim 8, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of general formula (I), wherein R^4 is $-(C\equiv C)_mR^7$ or $-(CR'=CR'')_mR^7$ and X is $-N(CH_3)C(O)-$ and $(R^2)_n$ is 3,5-di- CF_3 .
12. The use according to claim 11, wherein the compound is selected from the group consisting of
- 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-{6-[hydroxy-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-4-o-tolyl-pyridin-3-yl}-N-methyl-isobutyramide,
- 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(3-oxo-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide,
- 10 acetic acid (5-[[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propionyl]-methyl-amino]-4-o-tolyl-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl ester,
- 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(2-hydroxy-acetylamino)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
- 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(hydroxyacetyl-methyl-amino)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
- 15 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
- cyclopropanecarboxylic acid (5-[[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propionyl]-methyl-amino]-4-o-tolyl-pyridin-2-yl)-cyclopropanecarbonyl-amide,
- 20 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(6-chloro-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-N-methyl-isobutyramide,
- 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-2'-methyl-[2,4']bipyridinyl-5-yl]-N-methyl-isobutyramide,
- 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(6-ethynyl-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-N-methyl-isobutyramide,
- 25 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3-hydroxymethyl-isoxazol-5-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
- 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide, and
- 30 (RS)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3-methoxy-benzenesulfinyl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide;
- or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.
13. The use according to claim 8, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of general formula (I), wherein R^4 is $-(C\equiv C)_mR^{11'}$ or $-(CR'=CR'')_mR^{11'}$ and R^3 and R^3' are both methyl and R is chloro.
14. The use according to claim 13, wherein the compound is 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-[hydroxy-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-pyridin-3-yl]-N-

57
47

methyl-isobutyramide or is 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-(3-oxo-morpholin-4-yl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide or is a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

15. The use according to claim 1, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of general formula (I), wherein R⁴ is an N-oxide of the general formula



and X is -C(O)N(R⁵)- and R⁵ is methyl or X is -N(R⁵)-C(O)- and R⁵ is hydrogen or methyl.

16. The use according to claim 15, wherein the compound is selected from the group consisting of
- 4-[5-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4-o-tolyl-pyridin-2-yl]-4-oxy-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester,
- 5'-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4'-o-tolyl-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carboxylic acid ethyl ester,
- (RS)-6-[3-(acetyl-methyl-amino)-1-oxo-pyrrolidin-1-yl]-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
- N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-nicotinamide,
- N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-4-oxy-thiomorpholin-4-yl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
- N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(4-formyl-1-oxy-piperazin-1-yl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
- N-methyl-N-(2-methyl-naphthalen-1-yl-methyl)-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-nicotinamide,
- N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-N-naphthalen-1-yl-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
- N-(2-methoxy-naphthalen-1-yl-methyl)-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-nicotinamide,
- N-(2-methoxy-benzyl)-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-nicotinamide,
- N-(5-chloro-2-methoxy-benzyl)-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-nicotinamide,
- N-(2-chloro-5-methoxy-benzyl)-N-methyl-6-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-nicotinamide,

- N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-N-pentafluorophenylmethyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-N-naphthalen-2-yl-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
5 N-[2-methoxy-5-(5-trifluoromethyl-tetrazol-1-yl)-benzyl]-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-nicotinamide,
N-(1,4-dimethoxy-naphthalen-2-yl-methyl)-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-nicotinamide,
5'-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4'-o-tolyl-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carboxylic acid,
10 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
15 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4'-(2-chloro-phenyl)-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-yl]-N-methyl-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(6-oxy-dimethylamino-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-N-methyl-isobutyramide,
20 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-oxy-dimethylamino-pyridin-3-yl]-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-1-(4-hydroxy-1-oxy-4'-o-tolyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-yl)-N-methyl-isobutyramide,
25 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-[(2-hydroxy-ethyl)-1-oxy-methyl-amino]-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
(R)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3-hydroxy-1-oxy-pyrrolidin-1-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-acetamide,
30 2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-acetamide, and
2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-acetamide;
35 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

17. The use according to claim 1, wherein the NK-1 receptor antagonist is 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(6-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-isobutyramide or is 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-oxy-

54
49

morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide or is a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

18. The use according to any one of claims 1 to 17 wherein additionally a pharmacologic dose of magnesium is provided.

5 19. A pharmaceutical composition comprising one or more NK-1 receptor antagonists as defined in any one of claims 1 to 17 and a pharmaceutically acceptable excipient for the treatment and/or prevention of brain, spinal or nerve injury.

20. A pharmaceutical composition according to claim 19 comprising additionally a pharmacologic dose of magnesium.

10 21. The invention as herein before described.

55
50

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes CASO 20931	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)																								
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/07323	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03.07.2002)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10.07.2001																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/435																										
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG																										
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total 12 de páginas. 3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%;">☒</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☐</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			I	☒	Bases del reporte	II	☐	Prioridad	III	☐	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial	IV	☐	Falta de unidad de invención	V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
I	☒	Bases del reporte																								
II	☐	Prioridad																								
III	☐	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial																								
IV	☐	Falta de unidad de invención																								
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
VI	☐	Ciertos documentos citados																								
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 13.01.2003	Fecha de terminación de este reporte 06.10.2003																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Pays Bas Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Bonzano, C Teléfono No. +31 70 340-2202																									

5651

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-21 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-22 presentadas con telefax de 15.07.2003

Dibujos, Hojas:

1-3 como se presentaron originalmente

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, Hojas:

ST
52

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)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

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

1. Afirmación

Novedad (N)

Sí: Reivindicaciones 1-22
No: Reivindicaciones -

Nivel inventivo (IS)

Sí: Reivindicaciones -
No: Reivindicaciones 1-22

Aplicabilidad industrial (IA)

Sí: Reivindicaciones ver hoja separada
No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

Re Item V

Declaración motivada bajo la Regla 66.2(a)(II) respecto de la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración

1. Los siguientes documentos (D) son referidos en este reporte:

- D1: EP-A-1 103 545 (HOFFMANN LA ROCHE) 30 de mayo de 2001 (2001-05-30)
- D2: EP-A-1 035 115 (HOFFMANN LA ROCHE) 13 de septiembre de 2000 (2000-09-13)
- D3: US-A-5 607 947 (HIPSKIND PHILIP A) 4 de marzo de 1997 (1997-03-04)
- D4: WO 01 25219 A (GLAXO GROUP LTD; GIOVANNINI RICARDO (IT); ST DENIS YVES (IT); ALV) 12 de abril de 2001 (2001-04-12)
- D5: EP-A-0 721 778 (PFIZER) 17 de Julio de 1996 (1996-07-17)
- D6: WO 01 52844 A (VINK ROBERT; NIMMO ALAN JOHN (AU); UNIV JAMES COOK (AU)) 26 de julio de 2001 (2001-17-26)

Las modificaciones presentadas con el memorial de fecha 15/7/2003 son admisibles bajo el Artículo 19(2) PCT, teniendo en cuenta que no introducen una materia nueva.

2. Para la evaluación de las reivindicaciones 1-22 en cuestión en el sentido de que sean industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce la aplicación industrial de la materia objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, sin embargo, puede permitir las reivindicaciones de un compuesto conocido para el primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

3. La materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-22 parece ser novedosa y cumple por lo tanto con los requisitos del Artículo 33(3) PCT. Ninguno de los documentos en el arte anterior divulga el uso de los compuestos reivindicados para el tratamiento de lesiones cerebrales, nerviosas o de la columna vertebral. Sin embargo, la presente invención no cumple con los requisitos de 33(3) PCT, debido a que la materia objeto de las reivindicaciones 1-22 no involucra un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

Los documentos D3, D5 los cuales se considera que representan el estado de la técnica más relevante, divulgan el uso de antagonistas NK-1 para el tratamiento y prevención de lesiones cerebrales, de la columna vertebral o nerviosas, en particular trauma de la médula espinal, derrame cerebral, isquemia, trauma de cabeza.

La presente solicitud difiere en que los compuestos utilizados para el tratamiento de los mismos desórdenes tienen una estructura piridínica.

El problema a ser resuelto por la presente invención por tanto puede relacionarse con encontrar un tratamiento terapéutico alternativo para lesiones cerebrales, de columna vertebral o nerviosas.

Los Documentos D1-D2 divulgan los compuestos reivindicados, como antagonistas NK1 útiles para el tratamiento de diferentes desórdenes, como lesiones térmicas, psicosis, Alzheimer, migraña.

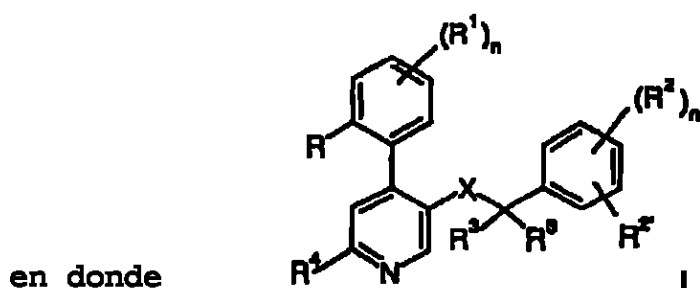
Por lo tanto, al tener conocimiento de que los antagonistas NK-1 son útiles para el tratamiento y prevención de lesiones cerebrales, de columna vertebral y nerviosas y al saber que los compuestos de la fórmula 1 son antagonistas NK-1, la persona versada en la materia inevitablemente llegaría a utilizar los derivados de piridina de la fórmula 1 de la presente invención para el tratamiento de los desórdenes reivindicados. Debido a su reconocida actividad antagonista NK-1, la persona versada esperaría para los compuestos de la fórmula 1 el mismo efecto sobre las lesiones cerebrales, de columna vertebral y nerviosas que para los antagonistas NK-1 descritos en los documentos D3, D5.

Por lo tanto, la materia objeto de las reivindicaciones 1-22 (hasta donde son novedosas) no involucran un nivel inventivo y no cumplen con el criterio establecido en el Artículo 33(3) PCT.

60
55

REIVINDICACIONES

1. El uso de un receptor antagonista NK-1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de lesiones cerebrales, de columna vertebral o nerviosas, en donde el receptor antagonista NK-1 es un compuesto de la formula general (I)



R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluorometilo;

R¹ es hidrógeno o halógeno; o

R y R¹ juntos pueden ser -CH=CH-CH=CH-;

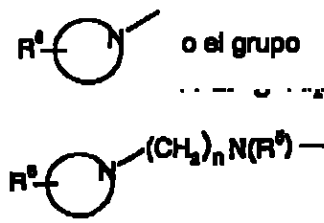
R² y R²' cada uno son independientemente hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o ciano; o

R² y R²' juntos pueden ser -CH=CH-CH=CH-, opcionalmente sustituidos por uno o dos substituyentes seleccionados de alquilo inferior, halógeno o alcoxi inferior;

61
56

R^3 es independientemente de cada uno si ocurre dos veces, hidrógeno, alquilo inferior o puede si ocurre dos veces, formar conjuntamente con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos un grupo cicloalquilo.

R^4 es (A) hidrógeno, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(CH_2)_nOH$, $-N(R^5)S(O)_2$ -alquilo inferior, $-N(R^5)S(O)_2$ -fenil, $-N=CH-N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, una amina terciaria cíclica del grupo



o (B) R^4 es $-(C \equiv C)mR^7$ or $-(CR' = CR'')_mR^7$

en donde R^7 es

- halógeno,
- ciano, o los siguiente grupos:
- $-(CR'R'')_mR^8$,
- $-C(O)NR'R''$,
- $-C(O)O(CH_2)_nR^8$,
- $-C(O)R^8$,
- $-N(OH)-(CH_2)_nR^8$,
- $-NR'C(O)-(CH_2)_nR^8$,
- $-N[C(O)-R']_2$,
- $-OR^9$,
- $-(CH_2)_n-SR^9$, $-(CH_2)_n-S(O)R^9$, o $-(CH_2)_n-S(O)_2R^9$,
- aril, opcionalmente substituido por uno o más substituyentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxil, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$,

62
57

m) es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O ó S y pueden ser opcionalmente substituidos por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$ o $-C(O)R'$,

n) una amina terciaria cíclica saturada de cinco o seis miembros del grupo



que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S,

R'/R'' son independientemente de cada uno hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo, en donde el grupo alquilo inferior, cicloalquilo o arilo puede ser opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'''R''''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'''$, $-C(O)NR'''R''''$, $-C(O)OR'''$ ó $-C(O)R'''$,

R'''/R'''' , son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo,

R^8 es hidrógeno, ciano, hidroxí, halógeno, trifluorometilo, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$ o arilo, opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$,

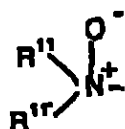
63
58

nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ ó $-C(O)R'$, o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O ó S y pueden ser opcionalmente substituidos por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$, nitro, $(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ ó $-C(O)R'$,

R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo o arilo en donde el grupo alquilo inferior o arilo puede ser opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$, nitro, $-C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)OR'$ ó $-C(O)R'$, o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros que contienen uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O ó S y pueden ser opcionalmente substituidos por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ ó $-C(O)R'$,

R^{10} es $-C(O)-(CH_2)_mOH$ o un grupo oxo;

o (C) R^4 es un N-oxido de la fórmula general



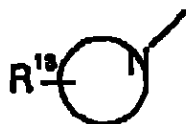
en donde R^{11} y $R^{11'}$ son

64
59

independientemente del otro $-(CH_2)_pOR^{12}$ o alquilo inferior, en donde R^{12} es hidrógeno, alquilo inferior o fenil;

6

R^{11} y $R^{11'}$ forman conjuntamente con el N-átomo al cual se encuentran unidos a una amida terciaria cíclica del grupo



en donde R^{13} es hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior, $-(CH_2)_pOH$, $-COOR^3$, $-CON(R^3)_2$, $-N(R^3)CO$ -alquilo inferior o $-C(O)R^3$;

R^5 es independiente de cada uno, hidrógeno, cicloalquilo- C_{3-6} , bencilo, fenilo, o alquilo inferior;

R^6 es hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior, alquilo inferior- $(CH_2)_nCOO$, alquilo inferior, $-N(R^5)CO$, hidroxil-alquilo inferior, ciano, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nOH$, $-CHO$ ó un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, opcionalmente unido mediante un grupo alquilenol;

X es $-C(O)N(R^5)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-O(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mN(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, ó $-N(R^5)(CH_2)_m-$;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es 1 ó 2; y

p es 1, 2 ó 3;

65
60

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y los profármacos de las mismas.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el receptor antagonista NK-1 es un compuesto de la fórmula general (I) en el cual R^4 tiene el significado (A) como se definió en la reivindicación 1.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el receptor antagonista NK-1 es un compuesto de la fórmula general (I) en el cual R^4 tiene el significado (B) como se definió en la reivindicación 1.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antagonista receptor NK-1 es el compuesto de la fórmula general (I) y que R^4 tiene el significado de (C) como se definió en la reivindicación 1.

5. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el antagonista receptor NK-1 es un compuesto de la fórmula general (I) en el cual X es -
 $C(O)N(R^5)$ - y en donde R^5 es metilo, etilo o ciclopropilo.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5 en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-cloro-fenil)-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-fluoro-fenil)-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-metoxi-fenil)-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-fenil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-etil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-ciclopropil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-di-fluorobencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-di-clorobencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,

ácido 2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico -(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-nicotinamida,

Éster de ácido acético de etil (4-{5[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-1-il),

Éster de ácido carboxílico de etil 5'-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-propil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,

67
62

(RS)-6-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-tiomorfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-oxo-1 λ^4 -tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-piperazin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-cianometil-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-[4-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]-piperazin-1-il]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-il-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triasol-3-il-metil)piperazin-1-il]-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-formil-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, y

68
63

N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-il-metil)6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el receptor antagonista NK-1 es un compuesto de la fórmula general (I), en donde X es $-N(R^5)-C(O)-$ y R^5 es hidrógeno o metilo.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-clorol-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-acetamida

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-propionamida

69
64

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)6-morfolin-4-il-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-{6-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il}-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-morfolin-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-dimetilamino-piridin-3-il]-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-piperazin-1-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-hidroxi-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il}-N-metil-isobutiramida,
(R)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-acetamida, y
[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propil]-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metil amina;

90
65

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-6-[1,2,4]triazol-1-il-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etilamino)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

Ácido 4-hidroxi-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

Ácido 4-(2-hidroxi-etoxi)-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

(R)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, y

Ácido 4'-(2-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2-hidroxi-etilamino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

71
66

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,3-dihidro-[1,4]oxazin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
N-(6-acetilamino-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,
N-[6-(acetil-metil-amino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,
Ácido ciclopropancarboxílico de (5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-il)-amida,
Ácido ciclopropancarboxílico de (5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-il)-metil-amida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-imidazol-1-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida, y
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 3, en donde el receptor antagonista NK-1 es un compuesto de la formula general (I), en donde R^4 es $-(C\equiv C)_nR^7$ ó $-(CR'=CR'')_nR^7$.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el receptor antagonista NK-1 es un compuesto de acuerdo con la formula (I), en donde R^4 es $-(C\equiv C)_nR^7$ ó $-(CR'=CR'')_nR^7$ y X es $-C(O)N(CH_3)-$ y $(R^2)_n$ es 3,5-di- CF_3 .

72
67

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de:

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroacetil-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cianometil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
Ácido 4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5- carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida,
Éster de ácido de metil 5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-carbamoyl]-4-o-tolil-piridin-2-carboxílico
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-hidroximetil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
6-(5-acetil-tiofen-2-il)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
Ácido 4-o-tolil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5- carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroximetil-fenil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
Ácido 2'-metil-4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-o-tolil-nicotinamida,

73
68

6-(3-amino-prop-1-inil)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
(RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etanosulfinilmetil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il-sulfanilmetil)-4-o-tolil-nicotinamida,
(RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-2-sulfinil)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-2-sulfonil)-4-o-tolil-nicotinamida, y
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-propoxi)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el antagonista receptor es un compuesto de la fórmula general (I), en donde R^4 es $-(C=C)_nR^7$ ó $-(CR'=CR'')_nR^7$ y X es $-N(CH_3)C(O)-$ y $(R^2)_n$ es 3,5-di- CF_3 .

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{6-[hidroxi-(2-hidroxi-etil)-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il}-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(3-oxo-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,

Éster de ácido acético de (5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-ilcarbamoil)-metilo,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2-hidroxi-acetilamino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-[6-(hidroxiacetil-metil-amino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
Ácido ciclopropanocarboxílico de (5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-il)-ciclopropanarbonil-amida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-cloro-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-2'-metil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-etinil-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroximetil-isoxazol-5-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida, y
(RS)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-metoxi-bencensulfinil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida;

75
70

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el antagonista receptor NK-1 es un compuesto de la fórmula general (I), en donde R^4 es $-(C\equiv C)-R^{11'}$ o $-(CR'=CR'')-R^{11'}$ y R^3 y $R^{3'}$ son ambos metilo y R es cloro.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el compuesto es 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{4-(2-cloro-fenil)-6-[hidroxi-(2-hidroxi-etil)-amino]-piridin-3-il}-N-metil-isobutiramida o es 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(3-oxo-morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida, o es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 4, en donde el antagonista receptor NK-1 es un compuesto de la fórmula general (I), en donde R^4 es un N-oxido de la fórmula general

y X es - $\begin{array}{c} R^{11} \\ \diagup \\ N^+ \\ \diagdown \\ R^{11'} \end{array} \begin{array}{c} O^- \\ | \\ C(O)N(R^5)- \end{array}$ y R^5 es metilo ó X es $-N(R^5)-C(O)-$ y R^5 es hidrógeno o metilo y R^{11} y $R^{11'}$ tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de.

76
71

Éster terc-butil de ácido 4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-4-oxy-piperazina-1-carboxílico,
Éster etilo de ácido 5'-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4'-o-tolil-1-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico,
(RS)-6-[3-(acetil-metil-amino)-1-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-oxy-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-4-oxi-tiomorfolin-4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-formil-1-oxy-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-il-metil)-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-metil-6-(4-oxy-morfolin-4-il)-N-naftalen-1-il-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(2-metoxi-naftalen-1-il-metil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(2-metoxi-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(5-cloro-2-metoxi-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,
N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-N-pentafluorofenilmetil-4-tolil-nicotinamida,
N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-N-naftalen-2-il-metil-4-tolil-nicotinamida,

79
72

N- [2-metoxi-5- (5-trifluorometil-tetrazol-1'-il) -
bencil] -N-metil-6- (4-oxi-morfolin-4-il) -4-o-tolil-
nicotinamida,

N- (1,4-dimetoxi-naftalen-2-il-metil) -N-metil-6- (4-
oxi-morfolin-4-il) -4-o-tolil-nicotinamida,

Ácido 5'- [(3,5-trifluorometil-bencil) -metil-
carbamoil] -4'-o-tolil-1-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
[1,2']bipiridinil-4-carboxílico

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N-metil-N- [6- (4-oxi-
morfolin-4-il) -4-o-tolil-piridin-3-il] -
isobutiramida,

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N- [4- (2-cloro-
fenil) -6- (4-oxi-morfolin-4-il) -piridin-3-il] -N-
metil-isobutiramida,

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N- [6- (4-oxi-
morfolin-4-il) -4-o-tolil-piridin-3-il] -
isobutiramida,

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N- [4'- (2-cloro-
fenil) -1-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
[1,2']bipiridinil-5'-il] -N-metil-isobutiramida,

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N- (6-oxi-
dimetilamino-4-o-tolil-piridin-3-il) -N-metil-
isobutiramida,

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N- [4- (2-cloro-
fenil) -6-oxi-dimetilamino-piridin-3-il] -
isobutiramida,

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N-1- (4-hidroxi-1-
oxy-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
[1,2']bipiridinil-5'-il) -N-metil-isobutiramida,

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N- {6- [(2-hidroxi-
etil) -1-oxi-metil-amino] -4-o-tolil-piridin-3-il} -N-
metil-isobutiramida,

78
73

(R)-2-(3,5-bis-triflurometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-1-oxi-pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-triflurometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida,
2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida, y
2-(3-fluoro-5-triflurometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el receptor antagonista NK-1 es 2-(3,5-bis-triflurometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida o es o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el receptor antagonista NK-1 es 2-(3,5-bis-triflurometil-fenil)-N-metil-N-[6(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida o es o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde adicionalmente se proporcionó una dosis farmacológica de magnesio.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Article 36 and Rule 70)

74
74

Applicant's or agent's file reference CASE 20931	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP02/07323	International filing date (day/month/year) 03.07.2002	Priority date (day/month/year) 10.07.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31A35		
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT).

 These annexes consist of a total of 12 sheets.

- This report contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the opinion
 - ☐ Priority
 - ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Rule 56.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13.01.2003	Date of completion of this report 06.10.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018	Authorized Officer Bonzano, C Telephone No. +31 70 340-2202 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/07323**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*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 not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-21 as originally filed

Claims, Numbers

1-22 filed with telefax on 15.07.2003

Drawings, Sheets

1-3 as originally filed

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 the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 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, sheets:

81
76

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 (Rule 70.2(c)).

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

6. Additional observations, if necessary:

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)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1-22
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	see separate sheet
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET International application No. PCT/EP02/07323

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. The following documents (D) are referred to in this report:

D1: EP-A-1 103 545 (HOFFMANN LA ROCHE) 30 May 2001 (2001-05-30)

D2: EP-A-1 035 115 (HOFFMANN LA ROCHE) 13 September 2000 (2000-09-13)

D3: US-A-5 607 947 (HIPSKIND PHILIP A) 4 March 1997 (1997-03-04)

D4: WO 01 25219 A (GLAXO GROUP LTD ;GIOVANNINI RICCARDO (IT); ST DENIS YVES (IT); ALV) 12 April 2001 (2001-04-12)

D5: EP-A-0 721 778 (PFIZER) 17 July 1996 (1996-07-17)

D6: WO 01 52844 A (VINK ROBERT ;NIMMO ALAN JOHN (AU); UNIV JAMES COOK (AU)) 26 July 2001 (2001-07-26)

The amendments filed with the letter dated 15/7/2003 are allowable under Article 19(2) PCT , because they do not introduce new subject matter.

2. For the assessment of the present claims 1-22 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

3. The subject matter of present claims 1-22 appears to be novel and meets therefore the requirements of Article 33(3) PCT. None of the prior art documents discloses the use of the claimed compounds for treating brain, nerve or spinal injury. The present application however does not meet the requirements of 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 1-22 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Documents D3, D5 which are considered to represent the most relevant state of the art, disclose the use of NK-1 antagonists for treating and preventing brain, spinal or nerve injury, in particular spinal cord trauma, cerebral stroke, ischemia, head trauma.

The present application differs in that the compounds used for treating the same

85
78

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/07323

disorders have a pyridinic structure.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as finding an alternative therapeutic treatment for brain, spinal or nerve injury. Documents D1-D2 disclose the compounds claimed, as being NK1 antagonists useful for treating different disorders, such as thermal injury, psychosis, Alzheimer, migraine.

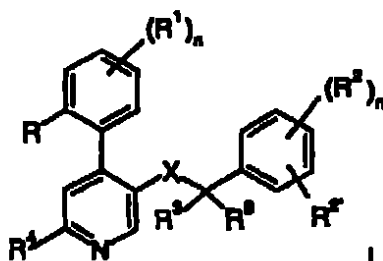
Therefore, being aware that NK-1 antagonists are useful for treating and preventing brain, spinal and nerve injury, and knowing that the compounds of formula 1 are NK-1 antagonists, the person skilled in the art would have been inevitably led to use the pyridine derivatives of formula 1 of the present invention for treating the claimed disorders. Due to their well known NK-1 antagonist activity, the skilled person would have expected for the compounds of formula 1 the same effect on brain, spinal and nerve injury as the NK-1 antagonists described in documents D3, D5.

Thus, the subject-matter of claims 1-22 (as far as novel) does not involve an inventive step and does not satisfy the criterion set forth in Article 33(3) PCT.

- 22 -

Claims

1. The use of an NK-1 receptor antagonist for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of brain, spinal or nerve injury, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of the general formula (I)



5

wherein

R is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl;

R¹ is hydrogen or halogen; or

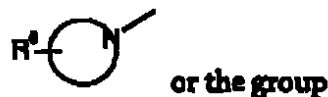
R and R¹ may be together -CH=CH-CH=CH-;

10 R² and R^{2'} are independently from each other hydrogen, halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy or cyano; or

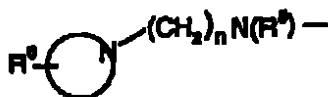
R² and R^{2'} may be together -CH=CH-CH=CH-, optionally substituted by one or two substituents selected from lower alkyl, halogen or lower alkoxy;

15 R³ is, independently from each other if occurring twice, hydrogen, lower alkyl or may, if occurring twice, form together with the carbon atom to which they are attached a cycloalkyl group;

R⁴ is (A) hydrogen, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(CH₂)_nOH, -N(R⁵)S(O)₂-lower alkyl, -N(R⁵)S(O)₂-phenyl, -N=CH-N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(O)R⁵, a cyclic tertiary amine of the group



or the group



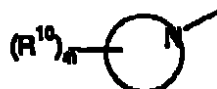
20

- 23 -

or (B) R^4 is $-(C=C)_mR^7$ or $-(CR^5=CR^6)_mR^7$

wherein R^7 is

- a) halogen,
- b) cyano, or the following groups:
- 5 c) $-(CR^8R^9)_m-R^8$,
- d) $-C(O)NR^8R^9$,
- e) $-C(O)O(CH_2)_nR^8$,
- f) $-C(O)R^8$,
- g) $-N(OH)-(CH_2)_nR^8$,
- 10 h) $-NR^8C(O)-(CH_2)_nR^8$,
- i) $-N[C(O)-R^8]_2$,
- j) $-OR^8$,
- k) $-(CH_2)_n-SR^8$, $-(CH_2)_n-S(O)R^8$, or $-(CH_2)_n-S(O)_2R^8$,
- l) aryl, optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR^8R^9$, nitro, $-(CH_2)_mOR^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$ or $-C(O)R^8$,
- 15 m) is a five or six membered heteroaryl group, containing one to four heteroatoms, selected from N, O or S and may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR^8R^9$, nitro, $-(CH_2)_mOR^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^9$ or $-C(O)R^8$,
- 20 n) is a five or six membered saturated cyclic tertiary amine of the group



which may contain one additional heteroatom, selected from N, O or S,

- 25 R^8/R^9 are independently from each other hydrogen, hydroxy, lower alkyl, cycloalkyl or aryl, wherein the lower alkyl, cycloalkyl or aryl group may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR^8R^9$, nitro, $-(CH_2)_mOR^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$ or $-C(O)R^8$,

R^8/R^9 are independently from each other hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl or aryl.

- 30 R^8 is hydrogen, cyano, hydroxy, halogen, trifluoromethyl, $-C(O)OR^8$, $-OC(O)R^8$ or aryl, optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR^8R^9$, nitro,

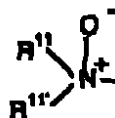
- 24 -

5 $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ or $-C(O)R'$, or is a five or six membered heteroaryl group, containing one to four heteroatoms, selected from N, O or S and may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ or $-C(O)R'$,

10 R^9 is hydrogen, lower alkyl, trifluoromethyl, or aryl, wherein the lower alkyl or aryl group may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR'R''$, nitro, $-C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)OR'$ or $-C(O)R'$, or is a five or six membered heteroaryl group, containing one to four heteroatoms, selected from N, O or S and may be optionally substituted by one or more substituents, selected from halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, hydroxy, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ or $-C(O)R'$,

R^{10} is $-C(O)-(CH_2)_mOH$ or an oxo group;

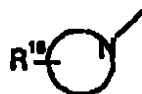
15 or (C) R^4 is an N-oxide of the general formula



wherein R^{11} and R^{12} are independently from each other $-(CH_2)_pOR^{12}$ or lower alkyl, wherein R^{12} is hydrogen, lower alkyl or phenyl;

or

20 R^{11} and R^{12} form together with the N-atom to which they are attached a cyclic tertiary amine of the group



wherein R^{13} is hydrogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, $-(CH_2)_pOH$, $-COOR^3$, $-CON(R^3)_2$, $-N(R^3)CO$ -lower alkyl or $-C(O)R^3$;

25 R^3 is, independently from each other, hydrogen, C_3 - ϵ -cycloalkyl, benzyl, phenyl or lower alkyl;

- 25 -

R^6 is hydrogen, hydroxy, lower alkyl, $-(CH_2)_nCOO$ -lower alkyl, $-N(R^5)CO$ -lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, cyano, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nOH$, $-CHO$ or a 5- or 6 membered heterocyclic group, optionally bonded via an alkylene group;

X is $-C(O)N(R^5)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-O(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mN(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, or
5 $-N(R^5)(CH_2)_m-$;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

m is 1 or 2; and

p is 1, 2 or 3;

and the pharmaceutically acceptable acid addition salts and the prodrugs thereof.

10 2. The use according to claim 1, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of general formula (I) in which R^4 has the meaning (A) as defined in claim 1.

3. The use according to claim 1, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of general formula (I) in which R^4 has the meaning (B) as defined in claim 1.

15 4. The use according to claim 1, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of general formula (I) in which R^4 has the meaning (C) as defined in claim 1.

5. The use according to claim 1 or 2, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of general formula (I) in which X is $-C(O)N(R^5)-$ and wherein R^5 is methyl, ethyl or cyclopropyl.

20 6. The use according to claim 5, wherein the compound is selected from the group consisting of

N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,

N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-(2-chloro-phenyl)-nicotinamide,

N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide,

25 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-(2-fluoro-phenyl)-nicotinamide,

N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-(2-methoxy-phenyl)-nicotinamide,

N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-phenyl-nicotinamide,

N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-ethyl-4-o-tolyl-nicotinamide,

N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-cyclopropyl-4-o-tolyl-nicotinamide,

30 N-[1-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide, ...

N-(3,5-di-fluorobenzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide, ...

- 26 -

- N-(3,5-di-chlorobenzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-o-
 tolyl-nicotinamide,
 2'-methyl-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-biphenyl-2-carboxylic acid-(3,5-bis-
 5 trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-
 naphthalen-1-yl-nicotinamide,
 (4-[5-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4-o-tolyl-pyridin-2-yl]-
 piperazin-1-yl)-acetic acid ethyl ester,
 10 5'-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4'-o-tolyl-3,4,5,6-
 tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carboxylic acid ethyl ester,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(4-propyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-
 nicotinamide,
 (RS)-6-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-
 15 benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-[methyl-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-
 amino]-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-
 nicotinamide,
 20 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-thiomorpholin-4-yl-4-o-tolyl-
 nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(1-oxo-1 λ^4 -thiomorpholin-4-yl)-4-
 o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(1,1-dioxo-1 λ^4 -thiomorpholin-4-yl)-N-
 25 methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-piperazin-1-yl-4-o-tolyl-
 nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-N-
 methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 30 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(4-cyanomethyl-piperazin-1-yl)-N-methyl-4-
 o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-[4-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-piperazin-1-
 yl]-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-methyl-
 35 piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]
 triazol-3-yl-methyl)-piperazin-1-yl]-4-o-tolyl-nicotinamide,

- 27 -

N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(4-formyl-piperazin-1-yl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide, and

N-methyl-N-(2-methyl-naphthalen-1-yl-methyl)-6-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-nicotinamide;

5 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

7. The use according to claim 1 or 2, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of general formula (I), wherein X is -N(R⁵)-C(O)- and R⁵ is hydrogen or methyl.

8. The use according to claim 7, wherein the compound is selected from the group
10 consisting of

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,

15 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-acetamide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-propionamide,

25 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(6-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-[methyl-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amino]-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide,

30 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(6-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-isobutyramide,

35 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-dimethylamino-

- 28 -

- pyridin-3-yl]-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(6-piperazin-1-yl-4-o-tolyl-
pyridin-3-yl)-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(4-hydroxy-4'-o-tolyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
5 [1,2']bipyridinyl-5'-yl)-N-methyl-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-4-o-
tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
(R)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-4-o-tolyl-
pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
10 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(6-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-
pyridin-3-yl)-acetamide, and
[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-[4-(4-fluoro-2-methyl-
phenyl)-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-methylamine;
or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

- 15 9. The use according to claim 5, wherein the compound is selected from the group
consisting of

- N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-6-[1,2,4]triazol-1-yl-
nicotinamide,
N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(2-hydroxy-ethylamino)-N-methyl-4-o-tolyl-
20 nicotinamide,
4-hydroxy-4'-o-tolyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-carboxylic acid
(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
4-(2-hydroxy-ethoxy)-4'-o-tolyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-
carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
25 (R)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-N-methyl-
4-o-tolyl-nicotinamide, and
4'-(2-chloro-phenyl)-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-
carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide;
or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

- 30 10. The use according to claim 7, wherein the compound is selected from the group
consisting of

- 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(2-hydroxy-ethylamino)-4-o-tolyl-
pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(2,3-dihydro-[1,4]oxazin-4-yl)-4-o-tolyl-
35 pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,

- 29 -

N-(6-acetylamino-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-isobutyramide,

N-[6-(acetyl-methyl-amino)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-isobutyramide,

5 cyclopropanecarboxylic acid (5-([2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propionyl]-methyl-amino)-4-o-tolyl-pyridin-2-yl)-amide,

cyclopropanecarboxylic acid (5-([2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propionyl]-methyl-amino)-4-o-tolyl-pyridin-2-yl)-methyl-amide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(6-imidazol-1-yl-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-N-methyl-isobutyramide, and

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-(2-hydroxy-ethylamino)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

11. The use according to claim 1 or 3, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of general formula (I), wherein R^4 is $-(C\equiv C)_mR^7$ or $-(CR'=CR'')_mR^7$.

12. The use according to claim 11, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound according to formula (I), wherein in R^4 is $-(C\equiv C)_mR^7$ or $-(CR'=CR'')_mR^7$ and X is $-C(O)N(CH_3)-$ and $(R^2)_n$ is 3,5-di- CF_3 .

13. The use according to claim 12, wherein the compound is selected from the group consisting of

N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(4-hydroxyacetyl-piperazin-1-yl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,

N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-chloro-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,

25 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-cyanomethyl-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,

N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-iodo-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide, 4-o-tolyl-[2,4']bipyridinyl-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,

5-([3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4-o-tolyl-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester,

30 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-hydroxymethyl-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,

6-(5-acetyl-thiophen-2-yl)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,

35 4-o-tolyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[2,4']bipyridinyl-5-carboxylic acid (3,5-bis-

- 30 -

- trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(4-hydroxymethyl-phenyl)-N-methyl-4-o-
 tolyl-nicotinamide,
 2'-methyl-4-o-tolyl-[2,4']bipyridinyl-5-carboxylic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-
 5 benzyl)-methyl-amide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-
 o-tolyl-nicotinamide,
 6-(3-amino-prop-1-ynyl)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-
 nicotinamide,
 10 (RS)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(2-hydroxy-ethanesulfinylmethyl)-N-
 methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-
 sulfanylmethyl)-4-o-tolyl-nicotinamide,
 (RS)-N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(pyridine-2-sulfinyl)-4-o-
 15 tolyl-nicotinamide,
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(pyridine-2-sulfonyl)-4-o-tolyl-
 nicotinamide, and
 N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(3-hydroxy-propoxy)-N-methyl-4-o-tolyl-
 nicotinamide;
 20 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

14. The use according to claim 11, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound
 of general formula (I), wherein R^4 is $-(C=C)_mR^7$ or $-(CR'=CR'')_mR^7$ and X is
 $-N(CH_3)C(O)-$ and $(R^7)_n$ is 3,5-di- CF_3 .

15. The use according to claim 14, wherein the compound is selected from the group
 25 consisting of

- 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-{6-[hydroxy-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-4-o-
 tolyl-pyridin-3-yl}-N-methyl-isobutyramide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(3-oxo-morpholin-4-yl)-4-o-
 tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide,
 30 acetic acid (5-[(2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propionyl)-methyl-
 amino]-4-o-tolyl-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl ester,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(2-hydroxy-acetyl-amino)-4-o-tolyl-
 pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(hydroxyacetyl-methyl-amino)-4-o-tolyl-
 35 pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,

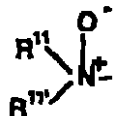
- 31 -

- 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
 cyclopropanecarboxylic acid (5-[[2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-methyl-propionyl]-methyl-amino]-4-o-tolyl-pyridin-2-yl)-cyclopropanecarbonyl-amide,
 5 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(6-chloro-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-N-methyl-isobutyramide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-2'-methyl-[2,4']bipyridinyl-5-yl]-N-methyl-isobutyramide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(6-ethynyl-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-N-methyl-
 10 isobutyramide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3-hydroxymethyl-isoxazol-5-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide, and
 15 (RS)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3-methoxy-benzenesulfinyl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide;
 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

16. The use according to claim 11, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of general formula (I), wherein R^4 is $-(C\equiv C)_m R^{11'}$ or $-(CR'=CR'')_m R^{11'}$ and R^3 and R^5 are
 20 both methyl and R is chloro.

17. The use according to claim 16, wherein the compound is 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-[hydroxy-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide or is 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-(3-oxo-morpholin-4-yl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide or is a pharmaceutically
 25 acceptable acid addition salt thereof.

18. The use according to claim 1 or 4, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of general formula (I), wherein R^4 is an N-oxide of the general formula



- 30 and X is $-C(O)N(R^3)-$ and R^5 is methyl or X is $-N(R^5)-C(O)-$ and R^3 is hydrogen or methyl and R^{11} and $R^{12'}$ have the meaning specified in claim 1.

- 32 -

19. The use according to claim 18, wherein the compound is selected from the group consisting of.

- 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4-o-tolyl-pyridin-2-yl)-
4-oxy-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester,
- 5 5'-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4'-o-tolyl-1-oxy-3,4,5,6-
tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carboxylic acid ethyl ester,
- (RS)-6-[3-(acetyl-methyl-amino)-1-oxo-pyrrolidin-1-yl]-N-(3,5-bis-
trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
- N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-
10 o-tolyl-nicotinamide,
- N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-4-oxy-thiomorpholin-4-yl)-
N-methyl-4-o-tolyl-nicotinamide,
- N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-6-(4-formyl-1-oxy-piperazin-1-yl)-N-methyl-
4-o-tolyl-nicotinamide,
- 15 N-methyl-N-(2-methyl-naphthalen-1-yl-methyl)-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-
o-tolyl-nicotinamide,
- N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-N-naphthalen-1-yl-methyl-4-o-tolyl-
nicotinamide,
- N-(2-methoxy-naphthalen-1-yl-methyl)-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-
20 o-tolyl-nicotinamide,
- N-(2-methoxy-benzyl)-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-
nicotinamide,
- N-(5-chloro-2-methoxy-benzyl)-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-
nicotinamide,
- 25 N-(2-chloro-5-methoxy-benzyl)-N-methyl-6-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-
nicotinamide,
- N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-N-pentafluorophenylmethyl-4-o-tolyl-
nicotinamide,
- N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-N-naphthalen-2-yl-methyl-4-o-tolyl-
30 nicotinamide,
- N-[2-methoxy-5-(5-trifluoromethyl-tetrazol-1-yl)-benzyl]-N-methyl-6-(4-oxy-
morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-nicotinamide,
- N-(1,4-dimethoxy-naphthalen-2-yl-methyl)-N-methyl-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-
4-o-tolyl-nicotinamide,
- 35 5'-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-4'-o-tolyl-1-oxy-3,4,5,6-
tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carboxylic acid,
- 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-

- 33 -

- tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4'-(2-chloro-phenyl)-1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-yl]-N-methyl-isobutyramide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-(6-oxy-dimethylamino-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-N-methyl-isobutyramide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-oxy-dimethylamino-pyridin-3-yl]-isobutyramide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-1-(4-hydroxy-1-oxy-4'-o-tolyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-yl)-N-methyl-isobutyramide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-[(2-hydroxy-ethyl)-1-oxy-methyl-amino]-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
 (R)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3-hydroxy-1-oxy-pyrrolidin-1-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-acetamide,
 2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-acetamide, and
 2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-acetamide;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

20. The use according to claim 1, wherein the NK-1 receptor antagonist is 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-(6-morpholin-4-yl-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)-isobutyramide or is a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

21. The use according to claim 1, wherein the NK-1 receptor antagonist is 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-N-[6-(4-oxy-morpholin-4-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramide or is a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

22. The use according to any one of claims 1 to 21 wherein additionally a pharmacologic dose of magnesium is provided.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

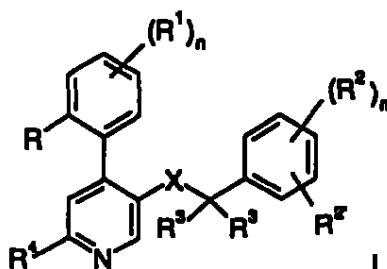
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

USO DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK-1 PARA EL
TRATAMIENTO DE LESIONES CEREBRALES, ESPINALES O
NEURONALES

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere al uso de un antagonista del receptor NK-1, en combinación opcionalmente con una sal de magnesio, para el tratamiento y/o prevención de lesiones cerebrales, espinales o neuronales, en donde dicho antagonista del receptor NK-1 es un compuesto de fórmula general



en donde los significados de R, R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴ se explican en la especificación y las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y los pro-fármacos de los mismos tanto solos o en combinación con una sal de magnesio. Se ejemplifica el uso de N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida. La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más de tales antagonistas del receptor NK-1, en combinación opcionalmente con una sal de magnesio, y un excipiente farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y/o prevención de lesiones cerebrales, espinales neuronales.

98
93

La presente invención se refiere a los antagonistas del receptor NK-1 y su uso para el tratamiento de lesiones cerebrales, espinales o neuronales.

Las lesiones cerebrales, espinales o neuronales son
5 causadas por accidentes y a menudo resultan en déficits del desarrollo motor y cognitivo que contribuyen a una morbilidad significativa experimentada por los sobrevivientes de estos accidentes. Debido a su estilo de vida los miembros jóvenes de la sociedad son propensos a dichos accidentes.
10 La pérdida financiera causada por las lesiones provocadas por tales accidentes es significativa. Por lo tanto, cualquier método que incremente la supervivencia y mejore la recuperación de las lesiones neuronales debidas a estos accidentes es un gran beneficio para la sociedad.

15 La neuroquinina-1 (NK-1) o sustancia P es un undecapéptido formado de modo natural perteneciente a la familia de péptidos de las taquiquininas, llamadas de este modo por su acción en los impulsos contráctiles en el tejido muscular liso extravascular. El receptor para la neuroquinina-1
20 o sustancia P es un miembro de la superfamilia de los receptores acoplados a proteína G y se denomina receptor NK-1. Este receptor se encuentra ampliamente distribuido por todo el sistema nervioso de los mamíferos (especialmente en el cerebro y ganglios espinales) y también está presente en
25 el sistema circulatorio y tejidos periféricos (especialmente en el duodeno, el yeyuno y el tracto genito-urinario). Se cree que el receptor está implicado en la regulación de varios procesos biológicos diversos tal como se indica pos-

94
94

terí rmente.

Las acciones a nivel periférico y central de la sustancia P de taquiquininas de mamíferos se ha asociado con varias condiciones inflamatorias incluyendo migraña, artritis reumatoide, asma, y la enfermedad del intestino infla-
5 mado así como la mediación del reflejo emético y la modulación de trastornos del sistema nervioso central (SNC) tales como la enfermedad de Parkinson (Neurosci. Res., 7, 187-214, (1996)), ansiedad (Can. J. Phys., 75, 612-621, (1997))
10 y depresión (Science, 281, 1640-1645, (1998)).

La evidencia de la utilidad de los antagonistas del receptor de taquiquinina en el dolor, dolor de cabeza, especialmente migraña, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atenuación de la dependencia a morfina, cambios
15 cardiovasculares, edema, tal como el edema causado por quemaduras, enfermedades inflamatorias crónicas tal como artritis reumatoide, asma/hiperreactividad bronquial y otras enfermedades respiratorias incluyendo rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo colitis
20 ulcerativa y enfermedad de Crohn, lesiones oculares y enfermedades inflamatorias oculares se revisan en "Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, (1993).

Además, los antagonistas del receptor de neuroquinina-
25 1 se han desarrollado para el tratamiento de varios trastornos fisiológicos asociados con un exceso o un desequilibrio de los niveles de taquiquinina, en particular la sustancia P. Ejemplos de las condiciones en que la sustancia P

100
95

está implicada incluyen trastornos del sistema nervioso central tal como ansiedad, depresión y psicosis (Solicitud de Patente Internacional, N° de Publicación WO 95/16679, WO 95/18124 y WO 95/23798).

5 Los antagonistas del receptor de neuroquinina-1 se cree que son útiles para el tratamiento de trastornos motores y para el tratamiento del vómito inducido.

La reducción de la emesis inducida por cis-platino mediante un agonista selectivo del receptor de neuroquinina-1 se describe en The New England Journal of Medicine, 10 Vol. 340, No. 3, 190-195, (1999).

Además, la Patente de EEUU N° 5,972,938 describe un método para el tratamiento de un trastorno psicoimmunológico o un trastorno psicósomático mediante la administración 15 de un receptor de taquiquinina, tal como el antagonista del receptor NK-1.

La utilidad de los antagonistas del receptor de neuroquinina 1 para el tratamiento de ciertas formas de incontinencia urinaria se describe además en Neuropeptides, 32(1), 20 1-49, (1998) y Eur. J. Pharmacol., 383(3), 297-303, (1999).

La Solicitud de Patente Europea PE-A-721 778 se refiere al uso de un grupo específico de compuestos en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de ataque cardíaco, epilepsia por lesión cerebral, 25 lesión de la médula espinal, daño neuronal isquémico debido a un ataque cardíaco o una oclusión vascular, daño neuronal excitotóxico y esclerosis amiotrófica en un mamífero.

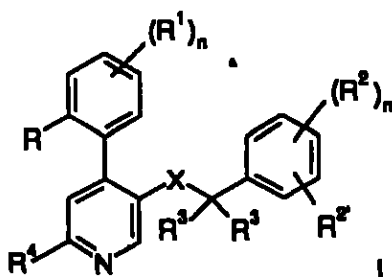
101
96

Se ha informado del efecto beneficioso de los antagonistas del receptor NK-1 en la terapia de lesiones cerebrales traumáticas (Solicitud de Patente Internacional N° PCT/AU01/00046, Publicación N° WO 01/52844). Los efectos
5 beneficiosos del N-acetil-L-triptófano antagonista del receptor NK-1 para la mejora del resultado neurológico tras una lesión cerebral traumática (LCT) se han descrito en la divulgación oral realizada por el Prof. Nimmo en la Conferencia Internacional de la Taquiquinina 2000 en La Grande
10 Motte, Francia, 17-20 Octubre, 2000 (Autores: Nimmo A.J., Bennett C.J., Hu X., Cernak I., Vink R.).

El uso de los antagonistas del receptor NK-1 para el tratamiento o prevención de prostatodinia o prostatitis crónica no bacteriana se ha descrito en la Publicación de
15 Patente Internacional No. WO 99/59583.

La Publicación de Patente Internacional N° WO 01/01922 describe el uso de los antagonistas de la sustancia P en el tratamiento de adenocarcinomas, particularmente neoplasmas del tracto genito-urinario tal como carcinoma prostático.

20 Se ha encontrado actualmente que los antagonistas selectivos de NK-1 que penetran en el cerebro con la fórmula general



en donde

R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior,

102
97

halógeno o trifluorometilo;

R^1 es hidrógeno o halógeno; o

R y R^1 pueden estar juntos $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente uno del otro hidrógeno,
5 halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxil inferior o ciano; o

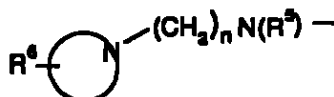
R^2 y $R^{2'}$ pueden estar juntos $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, sustituidos
opcionalmente con uno o dos sustituyentes selecciona-
dos de alquilo inferior, halógeno o alcoxilo inferior;

10 R^3 es, independientemente uno del otro si aparece dos
veces, hidrógeno, alquilo inferior o puede, si aparece
dos veces, formar junto con el átomo de carbono al que
está unido un grupo cicloalquilo;

R^4 es hidrógeno, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2-$
15 alquilo inferior, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2$ -fenil, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-$
 $\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, una amina terciaria cíclica del grupo



o del grupo



o R^4 es $-(\text{C}=\text{C})_n\text{R}^7$ o $-(\text{CR}'=\text{CR}'')_n\text{R}^7$

en donde R^7 es

- 20 a) halógeno,
- b) ciano, o los siguientes grupos:
- c) $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{R}^8$,
- d) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$,
- e) $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$,
- 25 f) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$,

- g) $-N(OH)-(CH_2)_nR^8$,
 h) $-NR'C(O)-(CH_2)_nR^8$,
 i) $-N[C(O)-R']_2$,
 j) $-OR^9$,
 5 k) $-(CH_2)_n-SR^9$, $-(CH_2)_n-\dot{S}(O)R^9$, o $-(CH_2)_n-S(O)_2R^9$,
 l) arilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$
 10 o $-C(O)R'$,
 m) es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, que contiene de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados de N, O ó S y pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$ o $-C(O)R'$,
 15 n) es una amina terciaria cíclica saturada de cinco seis miembros del grupo



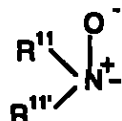
- 20 que puede contener un heteroátomo adicional, seleccionado de N, O ó S,
 R'/R'' son independientemente uno del otro hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo, en donde el grupo alquilo inferior, cicloalquilo o aril
 25 puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionados de halógeno, trifluorome-

tilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'''R''''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'''$, $-C(O)NR'''R''''$, $-C(O)OR'''$ o $-C(O)R'''$, R'''/R'''' son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo, R^8 es hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$ o arilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxil inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$, o es un grupo heteroarilo de cinco a seis miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados de N, O ó S y pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$, R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, o arilo, en donde el grupo alquilo inferior o arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$, o es un grupo heteroarilo de cinco a seis miembros, conteniendo de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados de N, O ó S y pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de

halógeno, trifluorometil, alquil inferior, alc xilo inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_nOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$,

R^{10} es $-C(O)-(CH_2)_nOH$ o un grupo oxo;

5 o R^4 es un N-óxido de fórmula general



en donde R^{11} y $R^{11'}$ son independientemente uno del otro $-(CH_2)_pOR^{12}$ o alquilo inferior, en donde R^{12} es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo;

o

10 R^{11} y $R^{11'}$ forman junto con el átomo de N al que están unidos a una amina terciaria cíclica del grupo



en donde R^{13} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, $-(CH_2)_pOH$, $-COOR^3$, $-CON(R^3)_2$, $-N(R^3)CO$ -alquilo inferior o $-C(O)R^3$;

15 R^5 es, independientemente uno del otro, hidrógeno, C_{3-6} -cicloalquilo, bencilo, fenilo o alquilo inferior;

R^6 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, $-(CH_2)_nCOO$ -alquilo inferior, $-N(R^5)CO$ -alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, ciano, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nOH$, $-CHO$ o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, unido opcionalmente mediante un grupo alquilenos;

20

X es $-C(O)N(R^5)-$, $-(CH_2)_nO-$, $-O(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nN(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, o $-N(R^5)(CH_2)_n-$;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es 1 ó 2; y

p es 1, 2, ó 3;

y las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y los pro-fármacos del mismo son particularmente apropiados para el tratamiento y/o prevención de lesiones cerebrales, espinales o neuronales.

La presente invención se refiere al uso de un antagonista del receptor NK-1 de fórmula general (I) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de lesiones cerebrales, espinales o neuronales.

La invención también se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de lesiones cerebrales, espinales o neuronales en un mamífero, incluyendo un humano, mediante la administración de una cantidad efectiva de un antagonista del receptor NK-1 de fórmula general (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más antagonistas del receptor NK-1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y/o prevención de lesiones cerebrales, espinales o neuronales. Dicho antagonista del receptor NK-1 puede estar presente en forma de una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable o puede estar presente en forma de pro-fármaco, preferiblemente en forma de un N-óxido.

La utilidad de la presente invención es reafirmada por los resultados experimentales proporcionados posteriormente, cuyos resultados se presentan en las figuras siguientes.

Fig. 1 demuestra el resultado motor significativamente mejor en la puntuación motora en el Totarod tras una lesión cerebral en animales a los que se les ha administrado un antagonista del receptor NK-1 comparándola con la de los animales que se han tratado tanto con una solución salina o con MK801.

Fig. 2 muestra la protección significativamente mejor contra la pérdida de función cognitiva (Puntuación Cognitiva de Barnes) tras una lesión cerebral en animales tratados con un antagonista del receptor NK-1 comparándolo con los animales tratados tanto con una solución salina o con MK801.

Fig. 3 muestra la reducción de la penetración del Evans Blue en animales tratados con el antagonista del receptor NK-1 comparándolo con los animales tratados tanto con una solución salina o con MK801 tras una lesión cerebral traumática.

Ya se ha demostrado previamente (Solicitud de Patente Internacional Nº PCT/AU01/00046) que la acción neuroprotectora de los antagonistas del receptor NK-1 se puede potenciar mediante la adición de dosis farmacológicas de magnesio a la solución i.v. Por lo tanto, el antagonista del receptor NK-1 del modo que se usa según la presente invención, tal como N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida, se co-administra preferiblemente con dosis farmacológicas de sales de magnesio (10-100 mg/kg) con la finalidad de potenciar sus propiedades neuroprotectoras.

108
103

Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

5 El término "tratamiento" en la frase "tratamiento y/
prevención de lesiones cerebrales, espinales o neuronales"
se refiere a cualquier aplicación de un antagonista del
receptor NK-1 en minutos o horas tras el impacto causante
de la lesión cerebral, espinal o neuronal en un sujeto viv
10 (por ejemplo un mamífero o un ser humano). El término "pre-
vención" se refiere a cualquier tratamiento profiláctico de
un sujeto, realizado en relación con un posible o esperado
impacto que podría provocar una lesión cerebral, espinal
neuronal en dicho sujeto. Dicho tratamiento profiláctico se
15 puede administrar inmediatamente algunos minutos antes del
impacto, de una a 24 horas antes, o de uno o varios días
antes del esperado impacto. Dicha administración se puede
realizar una vez o repetidamente (preferiblemente en inter-
valos regulares) antes del impacto esperado.

20 El término "selectivo" en la frase "antagonista selec-
tivo del receptor NK-1 penetrante en el cerebro" se refiere
a una afinidad de 100 a 10.000 veces más elevada de dicho
antagonista por el receptor NK-1 comparándolo con su afini-
dad por los receptores NK-2 y/o NK-3. El término "penetran-
25 te cerebral" en dicha frase se refiere al hecho de que los
antagonistas del receptor NK-1 usados de acuerdo con la
presente invención muestran una buena penetración cerebral,
esto es que son capaces de atravesar la barrera hemato-

109
104

encefálica (BBB). En contraste con N-acetil-L-triptófán que muestra tan sólo una penetración cerebral muy pequeña. Los compuestos preferidos usados de acuerdo con la presente invención presentan unas actividades ansiolíticas y antide-
5 presivas superiores y también son capaces de atravesar la barrera hemato-encefálica. Los animales tratados con los compuestos preferidos en el tratamiento y/o para la prevención de lesiones cerebrales, espinales o neuronales muestran por lo tanto también una depresión post-traumática
10 marcadamente reducida.

Tal como se usa aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-
15 butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior preferidos son grupos con de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "alcoxilo inferior" denota un grupo en donde los residuos alquilo son tal como se han definido antes y que están unidos mediante un átomo de oxígeno.

20 El término "halógeno" denota cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "cicloalquilo" denota un grupo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "amina terciaria cíclica" denota, por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, imidazol-1-ilo, piperidin-1-ilo,
25 piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]oxazin-4-ilo, o [1,2,4]triazol-1-ilo.

HO
105

El término "grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, que contiene de uno a cuatro heteroátomos, seleccionado de N, O ó S" denota, por ejemplo, los siguientes grupos:

5 pirrol-1-ilo, imidazol-1 ó 2-ilo, pirazol-1-ilo, piridin-2, 3 ó 4-ilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tienilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, tetrahydro-piridinilo, isoxazolilo o furilo.

10 El término "amina terciaria cíclica saturada de cinco o seis miembros" denota, por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolin-1,1-dioxo o tiomorfolin-1-oxo.

15 El término "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros" denota, por ejemplo piridinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, furilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piperazinilo o piperidilo.

20 El término "arilo" denota un radical hidrocarburo aromático monocíclico o un sistema de anillos bicíclico o tricíclico en que al menos un anillo es aromático, preferiblemente son anillos de fenilo, bencilo o naftilo.

25 El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" abarcan sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, tal como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-

III
106

t luenosulfónico y similares.

El término "una dosis farmacológica de magnesio" indica una dosis de magnesio proporcionada por cualquier método apropiado tal como es la adición de una sal de magnesio no tóxica, tal como cloruro de magnesio, sulfat magnésico, oxalato magnésico, gluconato magnésico, etc., por lo que dicho magnesio se administra al paciente tant separadamente como en combinación con el antagonista del receptor NK-1. La dosis de magnesio administrado está en el rango de 0,1 a 30 mg/kg de peso corporal.

Los compuestos preferidos para el uso reivindicado son los compuestos ejemplificados en que X en la fórmula general (I) es $-C(O)N(R^5)-$ y en donde R^5 es metilo, etilo o ciclopropilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 15 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-clorofenil)-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
20 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-fluorofenil)-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-metoxifenil)-nicotinamida,
25 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-fenil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-etil-4-o-tolil-nicotinamida,

112

107

- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-ciclopropil-4- -tolil-nicotinamida,
- N-[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
- 5 N-(3,5-di-fluorobencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-di-clorobencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
- (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2'-
- 10 metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico,
- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-nicotinamida,
- Éster etílico del ácido (4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-
- 15 1-il)-acético,
- Éster etílico del ácido 5'-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico,
- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-propil-
- 20 piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
- (RS)-6-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-4-o-tolil-nicotinamida,
- 25 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-tiomorfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,

- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-oxo-1 λ^4 -
tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tio-
morfolin-4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
5 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-piperazin-1-il-
4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-[4-(2-hidroxi-etil)-
piperazin-1-il]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-cianometil-
10 piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-[4-[2-(2-hidroxi-
etoxi)-etil]-piperazin-1-il]-N-metil-4-o-tolil-
nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-
15 [1,2,4]oxadiazol-3-il-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-
nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-[4-(5-oxo-4,5-
dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-piperazin-1-il]-4-o-
tolil-nicotinamida,
20 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-formil-piperazin-1-
il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, y
N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-il-metil)-6-morfolin-4-il-4-
o-tolil-nicotinamida.

- Otros compuestos preferidos para el uso reivindicad
25 son los compuestos ejemplificados en que X en la fórmula
general (I) es -N(R⁵)-CO- y en donde R⁵ es hidrógeno o meti-
lo, por ejemplo los siguientes compuestos:
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-metil-

114
109

- piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(4-
metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-
5 fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-
piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-
10 piridin-3-il)-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-o-tolil-piridin-3-
il)-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-
piridin-3-il)-acetamida,
15 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-
piridin-3-il)-propionamida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-
il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-
20 morfolin-4-il-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-{6-[metil-(2-
morfolin-4-il-etil)-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il}-
isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-pirimidin-
25 2-il-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-morfolin-4-il-4-o-
tolil-piridin-3-il)-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-

dimetilamino-piridin-3-il]-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-piperazin-1-
11-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-hidroxi-4'-o-tolil-
5 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-N-metil-
isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{6-[(2-hidroxi-etil)-
metil-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il}-N-metil-isobutiramida,
(R)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-
10 pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-
il-4-o-tolil-piridin-3-il)-acetamida, y
[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propil]-[4-(4-
15 fluoro-2-metil-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-
il]-metilamina.

Los métodos para la preparación de los compuestos men-
cionados anteriormente se describe en detalle en PE-A-
1,035,115. También se proporcionan valores de la afinidad
20 de los compuestos seleccionados por el receptor NK-1, dados
como pKi, por lo que el valor de pKi para los compuestos
preferidos está en el rango de 8,00 a 9,80. PE-A-1,035,115
proporciona además propuestas para formulaciones apropiadas
de antagonistas del receptor NK-1, que también son adecua-
25 das para el uso tal como se reivindica en la Solicitud de
la presente patente.

Los métodos para la preparación de compuestos adicio-
nales que están dentro del alcance de la fórmula general

116
111

(I), que son compuestos que también son adecuados para los usos reivindicados descritos en la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/EP01/08432 de 7 de Julio del 2001 basada en la Solicitud de Patente Europea N° 00115846.8 de 24 de Julio del 2000. Ejemplos de dichos compuestos son:

A) Compuesto de fórmula general (I), en que X es $-C(O)N(R^3)-$ y R^3 es metilo, etilo o ciclopropilo tal como:

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-6-[1,2,4]triazol-1-il-nicotinamida,

10 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etilamino)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-hidroxi-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico,

15 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-(2-hidroxi-etoxi)-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico,

(R)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

20 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4'-(2-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico.

B) Compuesto de fórmula general (I), en que X es $-N(R^3)-C(O)-$ y R^3 es hidrógeno o metilo tal como:

25 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2-hidroxi-etilamino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,3-dihidro-[1,4]oxazin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-

is butiramida,
N-(6-acetilamino-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bis-
trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,
N-[6-(acetil-metil-amino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-2-(3,5-
5 bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,
(5-([2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-
metil-amino)-4-o-tolil-piridin-2-il)-amida del ácido ciclo-
propanocarboxílico,
(5-([2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-
10 metil-amino)-4-o-tolil-piridin-2-il)-metil-amida del ácido
ciclopropanocarboxílico,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-imidazol-1-il-4-o-
tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida; o
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(2-
15 hidroxí-etilamino)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

El compuesto más preferido para el uso de acuerdo con
la presente invención es N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida
revelada en PE-A-1,035,115.

20 También se prefieren los compuestos de acuerdo con la
fórmula (I), en donde R^4 es $-(C=C)_nR^7$ o $-(CR'=CR'')_nR^7$. Los
compuestos típicos de este grupo se pueden caracterizar tal
como sigue:

Los compuestos de fórmula (I), en que X es $-C(O)N(CH_3)-$
25 y $-(R^2)_n$ es 3,5-di- CF_3 , representan un primer grupo de com-
puestos. Los compuestos ejemplificados preferidos de este
grupo son aquellos, en donde R^3/R^3 son ambos hidrógeno y R
es metilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

118
113

- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroxiacetil-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
- 5 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cianometil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-iodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-o-
- 10 tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico,
éster metílico del ácido 5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-4-o-tolil-piridina-2-carboxílico,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-hidroximetil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
- 15 6-(5-acetil-tiofen-2-il)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-o-tolil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico,
- 20 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroximetil-fenil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2'-metil-4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(3-metil-
- 25 [1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
6-(3-amino-prop-1-inil)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
(RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-

119
114

etanosulfinilmetil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-metil-1H-
imidazol-2-il-sulfanilmetil)-4-o-tolil-nicotinamida,
(RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridina-
5 2-sulfinil)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridina-2-
sulfonil)-4-o-tolil-nicotinamida o
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-propoxi)-N-
metil-4-o-tolil-nicotinamida.

- 10 Otros compuestos preferidos de fórmula (I) en donde R^4
es $-(C\equiv C)_mR^7$ o $-(CR'=CR'')_mR^7$ y en que X es $-N(CH_3)C(O)-$ y $-(R^2)_n$ es 3,5-di- CF_3 . Los compuestos ejemplificados preferi-
dos de este grupo son aquellos, en donde R^3/R^3 son ambos
metilo y R es metilo, por ejemplo los siguientes compues-
15 tos:

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{6-[hidroxi-(2-hidroxi-
etil)-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il}-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(3-oxo-
morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,

- 20 éster (5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-
propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-ilcarbamoil)-
metílico del ácido acético,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2-hidroxi-
acetilamino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

- 25 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(hidroxiacetil-metil-
amino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,5-dioxo-
pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-

- isobutiramida,
(5-([2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino)-4-o-tolil-piridin-2-il)-ciclopropanocarbonil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
- 5 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-cloro-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-2'-metil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-etinil-4-o-tolil-
- 10 piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroximetil-isoxazol-5-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-prop-1-
- 15 inil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida o
(RS)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-metoxibencenosulfinil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

Otros compuestos preferidos de fórmula (I) en donde R⁴
20 es $-(C=C)_nR^7$ o $-(CR'=CR'')_nR^7$ son aquellos, en donde R³/R³ son ambos metilo y R es cloro, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-[hidroxi-(2-hidroxi-etil)-amino]-piridin-3-il]-N-metil-
- 25 isobutiramida, o
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(3-oxo-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

Los métodos para la preparación de los compuestos de

121
116

fórmula (I) en donde R^4 es $-(C=C)_nR^7$ $-(CR'=CR'')_nR^7$ se describen en detalle en la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/EP01/08686 del 27 de Julio del 2001 basada en la Solicitud de Patente Europea N° 00117003.4 del 8 de Agosto del 2000.

Tal como se indica anteriormente los antagonistas del receptor NK-1 de acuerdo con el uso de la presente invención pueden estar presentes en forma de pro-fármaco.

Los pro-fármacos preferidos de los compuestos de fórmula general (I) son N-óxidos tales como los siguientes compuestos ejemplificados:

- Éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-4-o-tolil-piridin-2-il}-4-oxi-piperazina-1-carboxílico,
- 15 Éster etílico del ácido 5'-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-4'-o-tolil-1-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico,
- (RS)-6-[3-(acetil-metil-amino)-1-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-
- 20 nicotinamida,
- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-4-oxi-tiomorfolin-4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
- 25 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-formil-1-oxi-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
- N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-il-metil)-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,

172
117

- N-metil-6-(4-oxi-morf lin-4-il)-N-naftalen-1-il-metil-4-o-
tolil-nicotinamida,
N-(2-metoxi-naftalen-1-il-metil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-
4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
5 N-(2-metoxi-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-
tolil-nicotinamida,
N-(5-cloro-2-metoxi-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-
il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-
10 tolil-nicotinamida,
N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-N-pentafluorofenilmetil-4-
o-tolil-nicotinamida,
N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-N-naftalen-2-il-metil-4-o-
tolil-nicotinamida,
15 N-[2-metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-N-
metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(1,4-dimetoxi-naftalen-2-il-metil)-N-metil-6-(4-oxi-
morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
Ácido 5'-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-
20 4'-o-tolil-1-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-
carboxílico,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-
morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(4-
25 oxi-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-
il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4'-(2-cloro-fenil)-1-

123
118

- xi-3,4,5,6-tetrahidr -2H-[1,2']bipiridinil-5'-il]-N-metil-
isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-oxi-dimetilamino-4-o-
tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida,
5 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-
oxi-dimetilamino-piridin-3-il]-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-1-(4-hidroxi-1-oxi-4'-o-
tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-N-
metil-isobutiramida,
10 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{6-[(2-hidroxi-etil)-1-
oxi-metil-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il}-N-metil-
isobutiramida,
(R)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-1-oxi-
pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-
15 isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-
morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida,
2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-
4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida; o
20 2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-
morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida.

Los métodos para la preparación de los pro-fármacos N-
óxido mencionados anteriormente se describen en la Solici-
tud de Patente Internacional Nº PCT/EP01/07850 del 9 de
25 Julio del 2001 basada en la Solicitud de Patente Europea Nº
00115287.5 del 14 de Julio del 2000. El pro-fármaco N-óxido
más preferido de fórmula general (I) para el uso reivindi-
cado es 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-

124
119

oxi-morf lin-4-il)-4-o-tolil-píridin-3-il]-is butiramida.

El antagonista del receptor NK-1 para su uso en relación con la invención reivindicada se puede administrar sólo o en combinación con otros agentes terapéuticos y preferiblemente se formula en una composición farmacéutica que comprende vehículos farmacéuticamente aceptables o diluyentes. Las preparaciones farmacéuticas para usarse de acuerdo con esta invención pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes.

Los antagonistas del receptor NK-1 se pueden formular en la forma de un Sistema de Distribución de fármacos auto-emulsionante (SEDDS), que consiste en mezclas de aceites y surfactantes, idealmente isotrópicos, que a veces incluyen co-solventes. Tales mezclas emulsifican bajo condiciones de agitación suave, de modo similar a aquellas que se encontrarían en el tracto gastrointestinal. Cuando dicha formulación se libera en el lumen del intestino, ésta se dispersa para formar una emulsión fina, de modo que el fármaco contenido en la emulsión permanece en solución en el intestino, evitando el paso de disolución que frecuentemente limita la tasa de absorción de fármacos hidrofóbicos desde el estado cristalino. SEDDS nos proporciona una biodisponibilidad mejorada y/o unos datos de tiempo más consistentes en la absorción en el intestino. SEDDS se han descrito por Pouton C.W., en Advanced Drug Delivery Reviews, 25, (1997),

125
120

47-58.

El antagonista del receptor NK-1 o la composición farmacéutica que lo comprende se administran preferiblemente de forma intravenosa.

5 Una solución inyectable puede tener la siguiente composición:

Compuesto de Fórmula (I)	1 mg
HCl 1N	20 µl
Ácido acético	0,5 mg
NaCl	8 mg
Fenol	10 mg
NaOH 1N	c.s. hasta pH 5
H ₂ O	c.s. hasta 1 ml

El antagonista del receptor NK-1 o la composición farmacéutica que lo comprende también se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, no obstante, efectuarse también rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones inyectables. El antagonista del receptor NK-1 o la composición farmacéutica que lo comprende también se puede administrar mediante cualquier otra vía adecuada conocida por aquellas personas entendidas en el campo.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y puede, por supuesto, ajustarse a los requerimientos individua-

126
121

les en cada caso en particular. El rango de dosis para un efecto beneficioso en mamíferos depende del rumbo de la actividad de los antagonistas del receptor NK-1 usado, pero normalmente está en el rango de 5 a 1000 mg/kg/d y se encuentra preferiblemente entre 25 y 100 mg/kg/d.

Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención pueden también contener excipientes orgánicos inorgánicos farmacéuticamente inertes adecuados para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales etc. se pueden usar como excipientes por ejemplo para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina duras.

Los excipientes apropiados para cápsulas de gelatina blandas son por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos y semi-sólidos, etc.

Los excipientes apropiados para la elaboración de soluciones y jarabes son por ejemplo agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa etc.

Los excipientes apropiados para soluciones inyectables son por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales etc.

Los excipientes apropiados para supositorios son por ejemplo aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles líquidos o semi-líquidos etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aro-

127
122

matizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Éstos también pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

5 Tal como se indica en el siguiente ejemplo posterior los inventores han demostrado que los antagonistas del receptor NK-1, en particular N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida, tienen el potencial de reducir el desarrollo
10 de déficits motores y cognitivos tras una lesión neuronal traumática y pueden por lo tanto usarse en el tratamiento y/o prevención de lesiones cerebrales, espinales o neuronales. Mientras que los siguientes ejemplos ilustran la invención, no intentan limitar el alcance de la invención
15 reivindicada en ningún aspecto.

EJEMPLO

El antagonista del receptor NK-1 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida es permeable a la barrera hemato-
20 encefálica y sus efectos se cree que están mediados tanto por receptores NK-1 centrales como periféricos.

Ratas macho Sprague Dawley (400 ± 25 g) se entrenaron anteriormente en los laberintos de Rotarod y Barnes para ver los efectos del compuesto en las capacidades motoras y
25 cognitivas post-traumáticas, respectivamente. Tras una semana de entrenamiento, las ratas se lesionaron severamente usando el modelo de aceleración de impacto de lesión cerebral traumática (2 metros) y se administró además un anta-

gonista del receptor NK-1 N-(3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-
nicotinamida (10 mg/kg i.v., basándose en la base libre,
activa), el antagonista NMDA (N-metil-D-aspartato) MK801
5 ((+)-10,11-dihidro-5-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-
5,10-diildiamonio maleato; Dizocilpina maleato; 0,3 mg/kg
i.v., basándose en la base libre, activa) o un vehículo de
solución salina 0,9% (n=10/grupo) a 30 minutos tras la le-
sión.

10 Inmediatamente, tras la lesión, los animales a los que
se les administró una solución salina demostraron un défi-
cit severo en la capacidad motora, con las puntuaciones del
laberinto rotarod disminuyendo desde una puntuación pre-
lesión de 119 ± 1 segundos a 40 ± 11 segundos a 24 h post-
15 lesión (Figura 1). Durante los próximos 9 días, hubo una
mejora gradual en el resultado motor, no obstante el défi-
cit fue siempre significativo comparándolo con la puntua-
ción pre-lesión. Las ratas a las que se les administró el
antagonista NMDA mostraron rasgos similares (Figura 1)
20 siendo el resultado motor dañado significativamente en to-
dos los puntos de tiempo post-lesión, y no diferían signi-
ficativamente de los animales tratados con el vehículo. En
contraste, los animales a los que se les administró el an-
tagonista del receptor NK-1 N-(3,5-bis-trifluorometil-
25 bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-
nicotinamida demostraron una capacidad motora significati-
vamente mejor tras la lesión cerebral que los animales tra-
tados tanto con una solución salina o con MK801 (Figura 1).

179
124

Se obtuvieron resultados similares en relación con los resultados cognitivos tras la lesión. Antes de la lesión, las ratas se entrenaron para localizar un túnel de salida (debido a luz y ruido molestos) en 20 segundos. Este factor de tiempo depende de la capacidad del animal para aprender y recordar la localización del túnel de salida. Tras la lesión, esta latencia para escapar de los estímulos molestos aumentó hasta 36 segundos en los animales tratados con una solución salina y nunca mejoraron significativamente en un período de estimación de 10 días post-traumáticos (Figura 2). Los animales tratados con MK801 también demostraron un mayor tiempo de latencia para escapar de los estímulos molestos en 24 h. No obstante, durante los 9 días acontecidos, estos animales MK801 mejoraron gradualmente los niveles pre-lesión (Figura 2). En contraste, los animales a los que se les administró el antagonista del receptor NK-1 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida tras una lesión cerebral traumática no demostraron una latencia aumentada para escapar de los estímulos molestos en cualquier punto de tiempo tras la lesión cerebral. Por cierto, el tiempo para localizar el túnel de salida tras la lesión mejoró en cada valoración (Figura 2), sugiriendo que dicho antagonista del receptor NK-1 fue marcadamente protector contra la pérdida de función cognitiva tras una lesión cerebral traumática.

Además de mejorar los resultados neurológicos tras lesiones cerebrales traumáticas, el antagonista del recep-

130
125

tor NK-1 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida también reduj la mortalidad. La mortalidad en ratas en este severo modelo de lesión está normalmente entre el 20 y el 30 %. En los
5 animales tratados con solución salina, la mortalidad fue del 30 %. La administración de MK801 tras el trauma resultó en una mortalidad aumentada del 50 %, con un promedio de mortalidad del 40 % entre los dos grupos lesionados. Esta elevada mortalidad fue debida a que su nivel de lesión fu
10 severo tal como se confirmó con análisis histológicos ordinarios post mortem de todos los cerebros. En marcado contraste con esta elevada mortalidad apuntada en todos los otros grupos, los animales tratados con el antagonista del receptor NK-1 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-
15 (4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida tuvieron una mortalidad del 0 %.

La mortalidad tras el trauma puede estar relacionada con la formación de edema, particularmente en niños donde el edema profundo se ha demostrado que causa más de un 50 %
20 de todas las muertes. La formación del edema en el período post-traumático inmediato se cree que es de origen vasogénico, donde el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica permite la extravasación de proteínas y la acumulación de agua en el intersticio cerebral. Nosotros
25 usamos en la extravasación Evans Blue como marcador para la permeabilidad hematoencefálica tras una lesión cerebral traumática y tratamiento con el antagonista del receptor NK-1 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-

131
126

piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida.

A las 4,5 h tras la inducción de la lesión cerebral, a los animales se les administró i.v. Evans Blue que se dejó circular durante 30 mins. En ese momento, los animales se sacrificaron y sus cerebros se extrajeron para el análisis de la penetración del Evans Blue. La cantidad de acumulación de Evans Blue en los cerebros de los animales tratados con una solución salina se estandarizó a 100 %. En relación a los animales tratados con una solución salina, los animales tratados con MK801 demostraron una acumulación de Evans Blue de 82 %, sugiriendo que la barrera hematoencefálica en estos animales era aún significativamente permeable (Figura 3). En marcado contraste, los animales tratados con el antagonista del receptor NK-1 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida tuvieron una penetración de Evans Blue significativamente reducida (18 %) indicando que el compuesto tenía una permeabilidad de la barrera hematoencefálica post-trauma y una formación de edema asociada marcadamente atenuadas (Figura 3). Tal como se anticipó, los animales sin lesión (placebo) no tuvieron acumulación de Evans Blue significativa en el tejido cerebral.

Finalmente, se apuntó que el antagonista del receptor NK-1 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida tuvo un número de efectos generales en los animales que fue beneficioso para su capacidad. Tras la administración de dicho antagonista del receptor NK-1, los animales desarrollaron un patrón

132
127

respiratorio más estable que sus homólogos tratados con solución salina y MK801. Por cierto, los animales tratados con dicho compuesto antagonista del receptor NK-1 fueron capaces de abandonar la ventilación asistida más rápidamente que cualquier otro grupo de tratamiento tras la lesión cerebral. Esta estabilidad en la respiración se cree que es debida a los efectos centrales en la respiración y porque dicho antagonista del receptor NK-1 reduce la formación de edemas pulmonares en los animales con lesiones cerebrales.

Este hecho indica claramente que el antagonista del receptor NK-1 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida estabiliza la respiración y puede reducir la formación de edemas pulmonares.

Todos los animales tras lesión cerebral exhibieron un comportamiento exploratorio reducido y un aseo propio limitado, sugiriendo una depresión post-traumática. En animales tratados con el antagonista del receptor NK-1 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida, el comportamiento exploratorio y el aseo propio no difirieron significativamente de los animales no lesionados. Aunque se desconocen los mecanismos, desde que esta mejora no se observa con los antagonistas de los receptores NK-1 que tienen una penetración limitada en el SNC se cree que esta acción está mediada por los efectos centrales. Esto sugiere que el antagonista del receptor NK-1 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida también puede ser

133
128

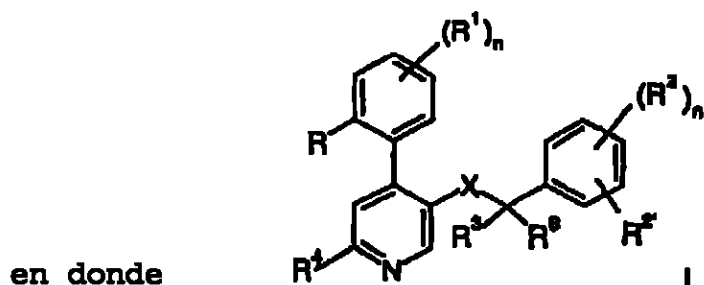
útil para disminuir la depresión post-traumática tras la lesión cerebral.

Los resultados resumidos anteriormente indican que el antagonista del receptor NK-1 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida puede reducir la mortalidad, los déficits motores y cognitivos tras la lesión cerebral. No obstante, se ha demostrado anteriormente (Solicitud de Patente Internacional N° PCT/AU01/00046) que la acción neuro-protectora de los antagonistas del receptor NK-1 se puede potenciar por la adición de dosis farmacológicas de magnesio a la solución i.v.. Por lo tanto, el antagonista del receptor NK-1 tal como se usa de acuerdo con la presente invención, tal como N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida, se co-administra preferiblemente con dosis farmacológicas de sales de magnesio (10-100 mg/kg) con la finalidad de potenciar las propiedades neuroprotectoras.

134
129

REIVINDICACIONES

1. El uso de un receptor antagonista NK-1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de lesiones cerebrales, de columna vertebral o nerviosas, en donde el receptor antagonista NK-1 es un compuesto de la formula general (I)



R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluorometilo;

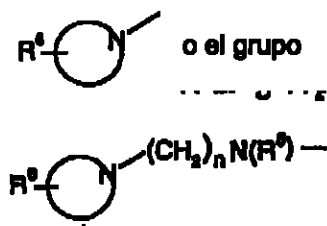
R¹ es hidrógeno o halógeno; o

R y R¹ juntos pueden ser -CH=CH-CH=CH-;

R² y R²' cada uno son independientemente hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o ciano; o

R² y R²' juntos pueden ser -CH=CH-CH=CH-, opcionalmente sustituidos por uno o dos substituyentes seleccionados de alquilo inferior, halógeno o alcoxi inferior;

R^4 es (A) hidrógeno, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(CH_2)_nOH$, $-N(R^5)S(O)_2$ -alquilo inferior, $-N(R^5)S(O)_2$ -fenil, $-N=CH-N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, una amina terciaria cíclica del grupo



en donde R^7 es

- a) halógeno,
- b) ciano, o los siguiente grupos:
- c) $-(CR'R'')_m-R^8$,
- d) $-C(O)NR'R''$,
- e) $-C(O)O(CH_2)_nR^8$,
- f) $-C(O)R^8$,
- g) $-N(OH)-(CH_2)_nR^8$,
- h) $-NR'C(O)-(CH_2)_nR^8$,
- i) $-N[C(O)-R']_2$,
- j) $-OR^9$,
- k) $-(CH_2)_n-SR^9$, $-(CH_2)_n-S(O)R^9$, o $-(CH_2)_n-S(O)_2R^9$,
- l) aril, opcionalmente substituido por uno o más substituyentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxilo, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ o $-C(O)R'$,

136
131

m) es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O ó S y pueden ser opcionalmente substituidos por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$ o $-C(O)R'$,

n) una amina terciaria cíclica saturada de cinco o seis miembros del grupo



que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S,

R'/R'' son independientemente de cada uno hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo, en donde el grupo alquilo inferior, cicloalquilo o arilo puede ser opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'''R''''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'''$, $-C(O)NR'''R''''$, $-C(O)OR'''$ ó $-C(O)R'''$,

R'''/R'''' , son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo,

R^8 es hidrógeno, ciano, hidroxí, halógeno, trifluorometilo, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$ o arilo, opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$,

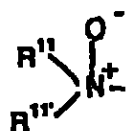
137
132

nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ ó $-C(O)R'$, o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O ó S y pueden ser opcionalmente substituidos por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$, nitro, $(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ ó $-C(O)R'$,

R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo o arilo en donde el grupo alquilo inferior o arilo puede ser opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$, nitro, $-C(O)NR'R''$, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)OR'$ ó $-C(O)R'$, o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros que contienen uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O ó S y pueden ser opcionalmente substituidos por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, hidroxí, $-NR'R''$, nitro, $-(CH_2)_mOR'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)OR'$ ó $-C(O)R'$,

R^{10} es $-C(O)-(CH_2)_mOH$ o un grupo oxo;

o (C) R^4 es un N-oxido de la fórmula general



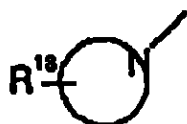
en donde R^{11} y $R^{11'}$ son

138
133

independientemente del otro $-(CH_2)_pOR^{12}$ o alquilo inferior, en donde R^{12} es hidrógeno, alquilo inferior o fenil;

6

R^{11} y $R^{11'}$ forman conjuntamente con el N-átomo al cual se encuentran unidos a una amida terciaria cíclica del grupo



en donde R^{13} es hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior, $-(CH_2)_pOH$, $-COOR^3$, $-CON(R^3)_2$, $-N(R^3)CO$ -alquilo inferior o $-C(O)R^3$;

R^5 es independiente de cada uno, hidrógeno, cicloalquilo- C_{3-6} , bencilo, fenilo, o alquilo inferior;

R^6 es hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior, alquilo inferior- $(CH_2)_nCOO$, alquilo inferior, $-N(R^5)CO$, hidroxil-alquilo inferior, ciano, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nOH$, $-CHO$ ó un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, opcionalmente unido mediante un grupo alquilenol;

X es $-C(O)N(R^5)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-O(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mN(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, ó $-N(R^5)(CH_2)_m-$;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es 1 ó 2; y

p es 1, 2 ó 3;

139
134

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y los profármacos de las mismas.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el receptor antagonista NK-1 es un compuesto de la fórmula general (I) en el cual R^4 tiene el significado (A) como se definió en la reivindicación 1.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el receptor antagonista NK-1 es un compuesto de la fórmula general (I) en el cual R^4 tiene el significado (B) como se definió en la reivindicación 1.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antagonista receptor NK-1 es el compuesto de la fórmula general (I) y que R^4 tiene el significado de (C) como se definió en la reivindicación 1.

5. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el antagonista receptor NK-1 es un compuesto de la fórmula general (I) en el cual X es -
 $C(O)N(R^5)-$ y en donde R^5 es metilo, etilo o ciclopropilo.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5 en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-cloro-fenil)-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,

140
135

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-fluoro-fenil)-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-(2-metoxi-fenil)-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-fenil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-etil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-ciclopropil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-di-fluorobencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-di-clorobencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,

ácido 2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-carboxílico -(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-naftalen-1-il-nicotinamida,

Éster de ácido acético de etil (4-{5[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-piperazin-1-il),

Éster de ácido carboxílico de etil 5'-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-propil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida,

141
136

(RS) -6- [3- (acetil-metil-amino) -pirrolidin-1-il] -N-
(3,5-bis-trifluorometil-bencil) -N-metil-4-o-tolil-
nicotinamida,
N- (3,5-bis-trifluorometil-bencil) -N-metil-6- [metil-
(2-morfolin-4-il-etil) -amino] -4-o-tolil-
nicotinamida,
N- (3,5-bis-trifluorometil-bencil) -N-metil-6-
morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,
N- (3,5-bis-trifluorometil-bencil) -N-metil-6-
tiomorfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,
N- (3,5-bis-trifluorometil-bencil) -N-metil-6- (1-oxo-
1 λ^4 -tiomorfolin-4-il) -4-o-tolil-nicotinamida,
N- (3,5-bis-trifluorometil-bencil) -6- (1,1-dioxo-1 λ^6 -
tiomorfolin-4-il) -N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N- (3,5-bis-trifluorometil-bencil) -N-metil-6-
piperazin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida,
N- (3,5-bis-trifluorometil-bencil) -6- [4- (2-hidroxi-
etil) -piperazin-1-il] -N-metil-4-o-tolil-
nicotinamida,
N- (3,5-bis-trifluorometil-bencil) -6- (4-cianometil-
piperazin-1-il) -N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N- (3,5-bis-trifluorometil-bencil) -6- {4- [2- (2-
hidroxi-etoxi) etil] -piperazin-1-il} -N-metil-4-o-
tolil-nicotinamida,
N- (3,5-bis-trifluorometil-bencil) -N-metil-6- (4-
[1,2,4]oxadiazol-3-il-metil-piperazin-1-il) -4-o-
tolil-nicotinamida,
N- (3,5-bis-trifluorometil-bencil) -N-metil-6- [4- (5-
oxo-4,5-dihidro-1H- [1,2,4]triasol-3-il-
metil)piperazin-1-il] -4-o-tolil-nicotinamida,
N- (3,5-bis-trifluorometil-bencil) -6- (4-formil-
piperazin-1-il) -N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, y

142
137

N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-il-metil)6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el receptor antagonista NK-1 es un compuesto de la fórmula general (I), en donde X es $-N(R^5)-C(O)-$ y R^5 es hidrógeno o metilo.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-clorol-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-acetamida

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-propionamida

143
138

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)6-morfolin-4-il-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-{6-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il}-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-morfolin-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-dimetilamino-piridin-3-il]-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-piperazin-1-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-hidroxi-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il}-N-metil-isobutiramida,

(R)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-acetamida, y
[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propil]-
[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metil amina;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-6-[1,2,4]triazol-1-il-nicotinamida,

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etilamino)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

Ácido 4-hidroxi-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

Ácido 4-(2-hidroxi-etoxi)-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,

(R)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, y

Ácido 4'-(2-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2-hidroxi-etilamino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

145
140

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,3-dihidro-[1,4]oxazin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
N-(6-acetilamino-4-o-tolil-piridin-3-il)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,
N-[6-(acetil-metil-amino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,
Ácido ciclopropancarboxílico de (5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-il)-amida,
Ácido ciclopropancarboxílico de (5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-il)-metil-amida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-imidazol-1-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida, y
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 3, en donde el receptor antagonista NK-1 es un compuesto de la formula general (I), en donde R^4 es $-(C\equiv C)_nR^7$ ó $-(CR'=CR'')_nR^7$.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el receptor antagonista NK-1 es un compuesto de acuerdo con la formula (I), en donde R^4 es $-(C\equiv C)_nR^7$ ó $-(CR'=CR'')_nR^7$ y X es $-C(O)N(CH_3)-$ y $(R^2)_n$ es 3,5-di- CF_3 .

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de:

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroacetil-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cloro-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-cianometil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-yodo-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
Ácido 4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5- carboxílico
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida,
Éster de ácido de metil 5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-carbamoyl]-4-o-tolil-piridin-2-carboxílico
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-hidroximetil-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
6-(5-acetil-tiofen-2-il)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
Ácido 4-o-tolil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5- carboxílico (3,5-bis-trifluorometil-bencil)metil-amida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-hidroximetil-fenil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
Ácido 2'-metil-4-o-tolil-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-o-tolil-nicotinamida,

147
142

6-(3-amino-prop-1-inil)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
(RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(2-hidroxi-etanosulfinilmetil)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il-sulfanilmetil)-4-o-tolil-nicotinamida,
(RS)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-2-sulfinil)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(piridin-2-sulfonil)-4-o-tolil-nicotinamida, y
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(3-hidroxi-propoxi)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el antagonista receptor es un compuesto de la fórmula general (I), en donde R^4 es $-(C\equiv C)_nR^7$ ó $-(CR'=CR'')_nR^7$ y X es $-N(CH_3)C(O)-$ y $(R^2)_n$ es 3,5-di- CF_3 .

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{6-[hidroxi-(2-hidroxi-etil)-amino]-4-o-tolil-piridin-3-il}-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(3-oxo-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida,

148
143

Éster de ácido acético de (5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-ilcarbamoil)-metilo,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2-hidroxi-acetilamino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-[6-(hidroxiacetil-metil-amino)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
Ácido ciclopropanocarboxílico de (5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-o-tolil-piridin-2-il)-ciclopropanarbonil-amida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-cloro-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-2'-metil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-etinil-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroximetil-isoxazol-5-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida, y
(RS)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-metoxi-bencensulfinil)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida;

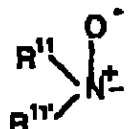
149
144

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el antagonista receptor NK-1 es un compuesto de la fórmula general (I), en donde R^4 es $-(C=C)-R^{11'}$ o $-(CR'=CR'')-R^{11'}$ y R^3 y $R^{3'}$ son ambos metilo y R es cloro.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el compuesto es 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-{4-(2-cloro-fenil)-6-[hidroxi-(2-hidroxi-etil)-amino]-piridin-3-il}-N-metil-isobutiramida o es 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(3-oxo-morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida, o es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 4, en donde el antagonista receptor NK-1 es un compuesto de la fórmula general (I), en donde R^4 es un N-oxido de la fórmula general

y X es -  C(O)N(R⁵)- y R⁵ es metilo ó X es -N(R⁵)-C(O)- y R⁵ es hidrógeno o metilo y R¹¹ y R^{11'} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de.

Éster terc-butil de ácido 4-{5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4-o-tolil-piridin-2-il}-4-oxy-piperazina-1-carboxílico,
Éster etilo de ácido 5'-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-4'-o-tolil-1-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico,
(RS)-6-[3-(acetil-metil-amino)-1-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(4-oxy-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-4-oxi-tiomorfolin-4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(4-formil-1-oxy-piperazin-1-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-il-metil)-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-metil-6-(4-oxy-morfolin-4-il)-N-naftalen-1-il-metil-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(2-metoxi-naftalen-1-il-metil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(2-metoxi-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(5-cloro-2-metoxi-bencil)-N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida,
N-(2-cloro-5-metoxi-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida,
N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-N-pentafluorofenilmetil-4-tolil-nicotinamida,
N-metil-6-(4-oxi-morfolin-4-il)-N-naftalen-2-il-metil-4-tolil-nicotinamida,

N- [2-metoxi-5- (5-trifluorometil-tetrazol-1'-il) -
bencil] -N-metil-6- (4-oxi-morfolin-4-il) -4-o-tolil-
nicotinamida,

N- (1,4-dimetoxi-naftalen-2-il-metil) -N-metil-6- (4-
oxi-morfolin-4-il) -4-o-tolil-nicotinamida,

Ácido 5'- [(3,5-trifluorometil-bencil) -metil-
carbamoil] -4'-o-tolil-1-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
[1,2']bipiridinil-4-carboxílico

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N-metil-N- [6- (4-oxi-
morfolin-4-il) -4-o-tolil-piridin-3-il] -
isobutiramida,

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N- [4- (2-cloro-
fenil) -6- (4-oxi-morfolin-4-il) -piridin-3-il] -N-
metil-isobutiramida,

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N- [6- (4-oxi-
morfolin-4-il) -4-o-tolil-piridin-3-il] -
isobutiramida,

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N- [4'- (2-cloro-
fenil) -1-oxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
[1,2']bipiridinil-5'-il] -N-metil-isobutiramida,

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N- (6-oxi-
dimetilamino-4-o-tolil-piridin-3-il) -N-metil-
isobutiramida,

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N- [4- (2-cloro-
fenil) -6-oxi-dimetilamino-piridin-3-il] -
isobutiramida,

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N-1- (4-hidroxi-1-
oxy-4'-o-tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
[1,2']bipiridinil-5'-il) -N-metil-isobutiramida,

2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -N- {6- [(2-hidroxi-
etil) -1-oxi-metil-amino] -4-o-tolil-piridin-3-il} -N-
metil-isobutiramida,

152
147

(R)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3-hidroxi-1-oxi-pirrolidin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida,
2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida, y
2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-acetamida;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el receptor antagonista NK-1 es 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida o es o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el receptor antagonista NK-1 es 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6(4-oxi-morfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida o es o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde adicionalmente se proporcionó una dosis farmacológica de magnesio.

FIG 1

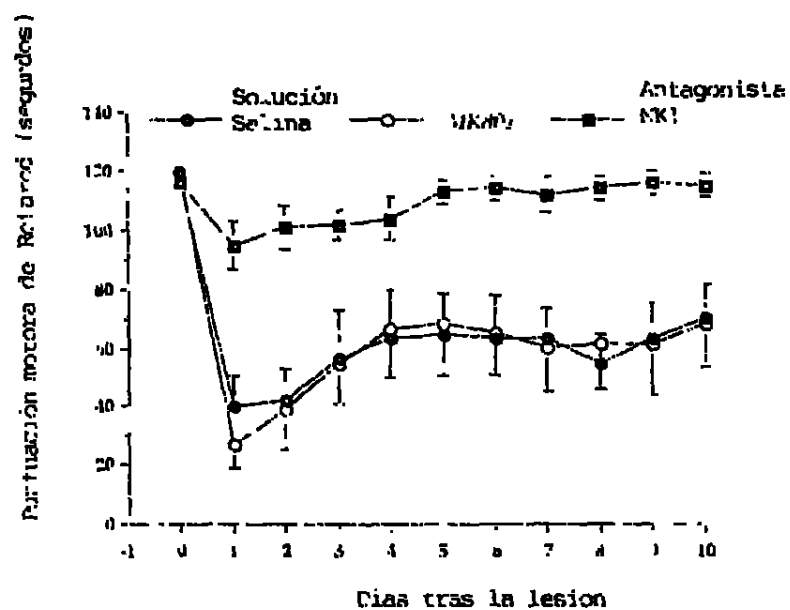


FIG 2

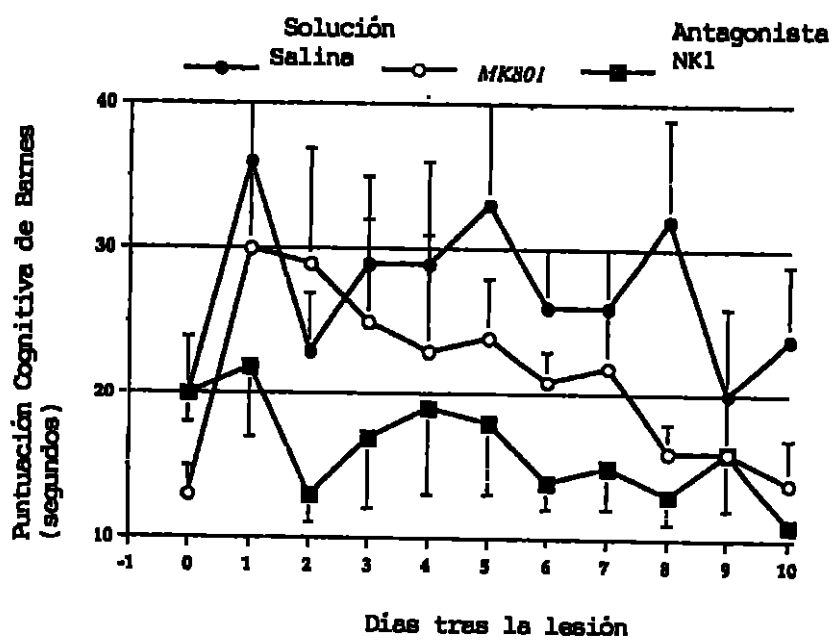
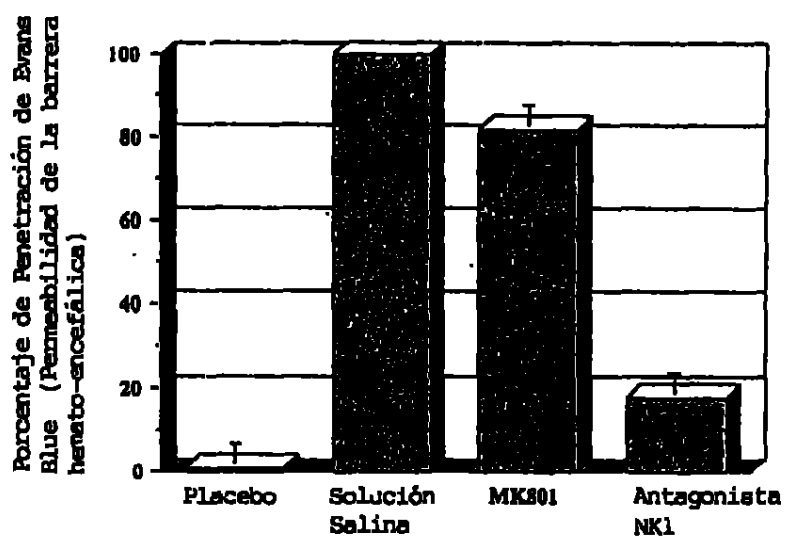


FIG 3



TRADUCCION OFICIAL No. 2003-06-01-119 de un documento escrito en Inglés, de la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Colombia

Caso 20931

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea, Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea, Suiza.

Basilea, Suiza, este día 8-07-2002 (octavo día de Julio del dos mil dos)

(firma: ilegible)

Dr. Peter Kuster

Abogado y Notario

Peterskirchplatz 12

Postfach

CH-4001- Basilea

Leg. Prot. 2002 No. 342

Hay un sello de la Ciudad de Basilea


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

157
152

APOSTILLA

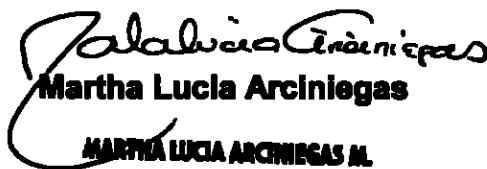
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Schweiz (Suiza)
2. Este documento público ha sido firmado por Dr. Peter Kuster.
3. actuando como Notario
4. lleva el sello/estampilla de Notaria Pública

Certificado

5. en Basilea (Bale)
6. el día 9 de Julio 2002
7. por die Staatskanlei des Kantons Basel-Stadt
8. No. 5524 / 11037
9. Sello/Estampilla
10. Firma:
Hanna Lauener

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 6 de Enero de 2004, en Bogotá,
de la cual se deja copia para futuras referencias.


Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1323/88 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE FERIALES

PUCE ASUME
FOTOGRAFIA DEL TEXTO

min miconas

000840

JUN JAN -7 P 1:04

COYA FERIA APARECE EL
DOCUMENTO
LAS FU

JEF DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

[Signature]

Caso 20931

CESION

Yo/Nosotros, el/los suscrito(s)

Robert Vink, Neurocientífico, ciudadano Australiano

6 Cowell Crescent

Pasadena, South Australia 5042 Australia

CEDENTE (S), por el presente declaro/amos que soy/somos el/los inventor/es
único/conjuntos de la invención llamada:

**Uso de los antagonistas del receptor NK-1 con estructura piridinica para el
tratamiento de lesiones cerebrales, espinales o neuronales.**

para la cual la primera solicitud(es) fue registrada así:

País/países : Europa
Fecha de registro : 10 de Julio, 2001
Número de registro : 01116812.7


MARTHA LUCIA ARCINEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/00 MINISTERIO

154
154

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Estados Unidos, Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho a solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto a reivindicar el derecho de


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/86 AGRUASTICA

160
155

prioridad de la primera solicitud registrada en el país (países) anteriormente
mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Adelaide, South Australia este 27 de junio, 2002

Por

(firma: ilegible)

Robert Vink

Legalización

Ante mi,

KAREN MARIE OLSSON

60 King William Street

Adelaide 5000

South Australia

Notario Publico

(Se requiere legalización notarial)

MARTHA LUCIA ARCHIBEGAS AL.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1323/88 MARUJUTICA

161
156

F. Hoffmann
Case 20931

Colombia

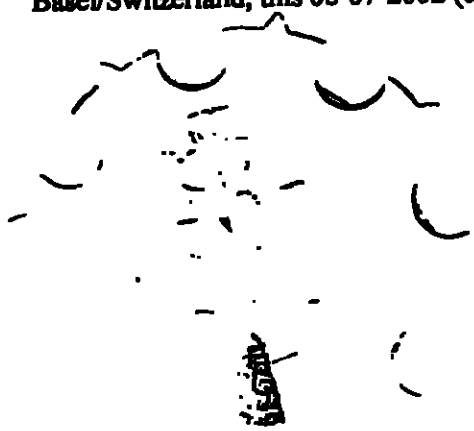
Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

Basle/Switzerland, this 08-07-2002 (eighth day of July two thousand and two)



Dr. P. Kuster
Mblw

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prot. 2002 No. 342



APOSTILLE	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. Land: Schweiz (Suisse)	
Diese öffentliche Urkunde	
2. ist unterschrieben von	<i>Dr. Peter Kuster</i>
3. in seiner Eigenschaft als	<i>Advokat und Notar</i>
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der)	<i>Basel-Stadt</i>
Besätigt:	
5. in Basel (Bâle)	<i>- 9. Juli 2002</i>
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt	
8. unter Nr.	<i>5524 / 11052</i>
9. Siegel/Stempel	
10. Unterschrift:	<i>Hanna Lauener</i>

Assignment

I/WE, the undersigned

Robert Vink, neuroscientist, a Australian citizen
6 Cowell Crescent
Pasadena, South Australia 5042, Australia

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Use of NK-1 receptor antagonists ^{with Pyridinic Structure,} for the treatment of brain, spinal or nerve injury

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country/countries : Europe
Filing date(s) : July 10, 2001
Filing number(s) : 01116812.7

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

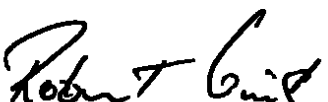
F. Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at ADELAIDE, SOUTH AUSTRALIA , this 27TH day of JUNE 2002
by


Robert Vink
Before me: 
KAREN MARIE OLSSON
80 KING WILLIAM STREET
ADELAIDE 5000
SOUTH AUSTRALIA
NOTARY PUBLIC



Notarization required

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-06-01-118 de un documento escrito en Inglés, de la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Colombia

Caso 20931

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea/ Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea/ Suiza.

Basilea, Suiza, este día 8-07-2002 (octavo día de Julio del dos mil dos)

(firma: ilegible)

Dr. Peter Kuster

Abogado y Notario

Peterskirchplatz 12

Postfach

CH-4001- Basilea

Leg. Prot. 2002 No. 340

Hay un sello de la Ciudad de Basilea


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

164
159

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Schweiz (Suiza)
2. Este documento público ha sido firmado por Dr. Peter Kuster.
3. actuando como Notario
4. lleva el sello/estampilla de **Notaria Pública**

Certificado

5. en Basilea (Bale)
6. el día 9 de Julio 2002
7. por die Staatskanlei des Kantons Basilea-Stadt
8. No. 5522 / 11035
9. Sello/Estampilla
10. Firma:
Hanna Launer

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 6 de Enero de 2004, en Bogotá,
de la cual se deja copia para futuras referencias.


Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE LA SALUD

Dominican Republic

000838

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE REGISTRO
LAS FIRMAS DE LOS

REVISADO ME
FIRMA DEL TEXTO

2004 JAN -7 10 1:03

[Signature]
JEFFREY L. S. J. AGUIAR
SANTIAO DE LOS CABALLEROS D.C.

165
160

Traducción Oficial

Caso 20931

CESION

Yo/Nosotros, el/los suscrito(s)

Alan John Nimmo, Farmacéutico, ciudadano Australiano

2/4 Stanton Terrace, North Ward

Townsville, Queensland 4810 Australia

CEDENTE (S), por el presente declaro/amos que soy/somos el/los inventor/es
único/conjuntos de la invención llamada:

**Uso de los antagonistas del receptor NK-1 con estructura piridinica para el
tratamiento de lesiones cerebrales, espinales o neuronales**

para la cual la primera solicitud(es) fue registrada así:

País/países : Europa
Fecha de registro : 10 de Julio, 2001
Número de registro : 01116812.7


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

166
161

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Estados Unidos, Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho a solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto a reivindicar el derecho de


MARTHA LUCIA ARCHEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

169
162

prioridad de la primera solicitud registrada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Baisbane, Australia este 2 de mayo, 2002

Por

(firma: ilegible)

Alan John Nimmo

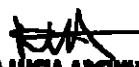
Legalización

Ante mí, a los 2 días de Mayo, 2002 en Brisbane

LAWRENCE MICHAEL WARNICK

Notario

(Se requiere legalización notarial)


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS AL.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/00 MINJUSTICIA

F. Hoffmann

Case 20931

Colombia

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

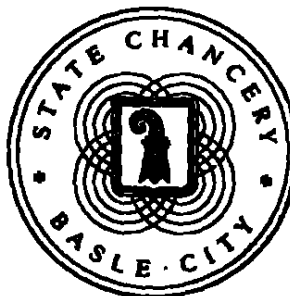
of Basle/Switzerland.

Basle/Switzerland, this 08-07-2002 (eighth day of July two thousand and two)

Dr. P. Kuster
Mün

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Pl. a. 2002 No. 340



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *Dr. ius**P. Kuster*3. in seiner Eigenschaft als *off. Notar*4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) *Basler Stempels*

Besätigt

5. in Basel (Bâle)

6. am *9. Juli 2002*

7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. *5522/11035*

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

H. Lauener
Hanna Lauener

Assignment

169
164

I/WE, the undersigned

Alan John Nimmo, pharmacologist, a Australian citizen
2/4 Stanton Terrace, North Ward,
Townsville, Queensland 4810, Australia

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Use of NK-1 receptor antagonists [✓] with Pyridinic Structure,
for the treatment of brain, spinal or nerve injury

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country/countries : Europe
Filing date(s) : July 10, 2001
Filing number(s) : 01116812.7

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

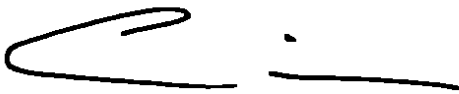
Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at **BAISSANE, AUSTRALIA**
by

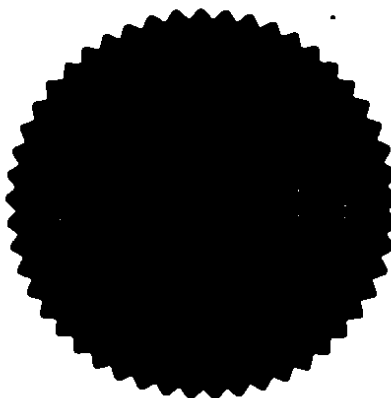
, this 2ND day of **MAY**

2002


Alan John Nimmo

*Before Me
this 2nd May 2002
at Brisbane*

Lawrence Michael Warnick
LAWRENCE MICHAEL WARNICK
Solicitor and Notary



Notarization required

170
165

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-06-01-120 de un documento escrito en Inglés, de la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Colombia

Caso 20931

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea, Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea, Suiza.

Basilea, Suiza, este día 24-04-2002 (veinticuatro de Abril del dos mil dos)

(firma: ilegible)

Dr. Peter Kuster

Abogado y Notario

Peterskirchplatz 12

Postfach

CH-4001- Basilea

Leg. Prot. 2002 No. 283

Hay un sello de la Ciudad de Basilea


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

171
166

APOSTILLA

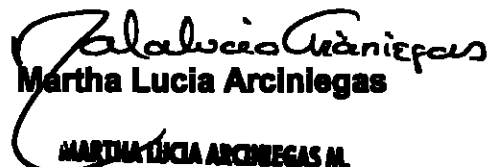
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Schweiz (Suiza)
2. Este documento público ha sido firmado por Dr. Peter Kuster.
3. actuando como Notario
4. lleva el sello/estampilla de Notaria Pública

Certificado

5. en Basilea (Bale)
6. el día 26 de Abril, 2002
7. por die Staatskanlei des Kantons Bsel-Stadt
8. No. 3'64917'863
9. Sello/Estampilla
10. Firma:
Heidi Fischer

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 6 de Enero de 2004, en Bogotá,
de la cual se deja copia para futuras referencias.


Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS AL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1323/88 MINJUSTICIA

RECEIVED

RECEIVED

000839

2004 JAN -7 P 1:03

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE REGISTRO
LAS FUENTES

JEFES DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

197
167

Traducción Oficial

Caso 20931

CESION

Yo/Nosotros, el/los suscrito(s)

Torsten Hoffmann, Químico, ciudadano Alemán

15 Kleinhüener Strasse

D-79576 Weil am Rhein, Alemania

Andrew Sleight, Farmacéutico, ciudadano Británico

Résidence Le Manoir, 3 A Rue de la Lisière

F-68400 Riedisheim, Francia

Pierre Vankan, Biólogo, ciudadano Holandés

8 Mythenstrasse

CH-4054 Basilea, Suiza

**CEDENTE (S), por el presente declaro/amos que soy/somos el/los inventor/es
único/conjuntos de la invención llamada:**


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/08 MINISTERIO DE JUSTICIA

**Uso de los antagonistas del receptor NK-1 con estructura piridinica para el
tratamiento de lesiones cerebrales, espinales o neuronales.**

para la cual la primera solicitud(es) fue registrada así:

Pais/paises : Europa
Fecha de registro : 10 de Julio, 2001
Número de registro : 01116812.7

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

194
169

Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Estados Unidos, Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho a solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud registrada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza, este 19 de abril, 2002

Por

(firma: ilegible)

Torsten Hoffmann

(firma ilegible)

Andrew Sleight

(firma ilegible)

Pierre Vankan

Legalización

En virtud del presente certificamos que las firmas precedentes de:

Torsten Hoffman, Químico;

Andrew Sleight, Farmacéutico y

Pierre Vankan, Biólogo


MARTHA LUCIA ARCHINEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/00 MINISTERIO DE JUSTICIA

175
170

empleados por F. Hoffmann-La Roche AG, quienes comparecieron personalmente ante mí, son auténticas.

(Se requiere legalización notarial)

Basilea, Suiza

No. 5'627

(fdo) Heidi Fischer

23 de abril, 2002

[Sello]

Estado de Chancery del Cantón de la Ciudad de Basilea


MARTHA LUCIA ARCHEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Colombia

195
F. Hoffmann- 1/2
Roche AG.
Case 20931
171

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

Basel/Switzerland this 24-04-2002 (twenty-fourth day of April two thousand and two)

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prot. 2002 No. 283

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

3. In seiner Eigenschaft als

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der)

Besätigt 26. April 2002

6. am

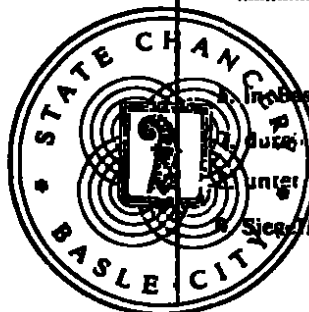
7. in Basel (Bâle)

8. durch die Stadtkanzlei des Kantons Basel-Stadt

9. unter Nr.

10. Unterschrift

Heidi Fischer



Assignment

197
172

I/WE, the undersigned

Torsten Hoffmann, chemist, a German citizen
15 Kleinhüener Strasse
D-79576 Weil am Rhein, Germany

Andrew Sleight, pharmacologist, a British citizen
Résidence Le Manoir, 3A Rue de la Lisière
F-68400 Riedisheim, France

Pierre Vankan, biologist, a Dutch citizen
8 Mythenstrasse
CH-4054 Basel, Switzerland

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Use of NK-1 receptor antagonists ^{with Pyridinic Structure,} for the treatment of brain, spinal or nerve injury

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country/countries : Europe
Filing date(s) : July 10, 2001
Filing number(s) : 01116812.7

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

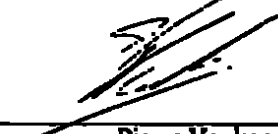
Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basle, Switzerland, this 19th day of April, 2002
by


Torsten Hoffmann


Andrew Sleight


Pierre Vankan

Legalization required

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

**Torsten Hoffmann, chemist
Andrew Sleight, pharmacologist
Pierre Vankan, biologist**

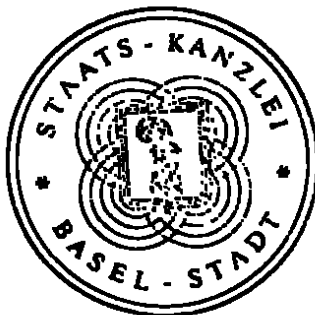
**in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.**

Basle, Switzerland

No.

5'627 23. April 2002

***Heidi Fischer*
Heidi Fischer**



**State Chancery of the
Canton of Basel-City**

70170

17378

SEDE ADMINISTRATIVA Y CONTABLE
Radicación : 0400130 0000000 Folios: 111
Fecha (MM): 2004-01-09 16:23:36
Trámite : 001 PCI-PATENT 379 FASE MAC 411 PRESENTAL
Dependencia: 2030 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

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



Folio 178

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
Jose Antonio Lloreda
Apoderado(a)
F Hoffmann La Roche AG

REFERENCIA:	Radicación No.	04 001330
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/07323
	Fecha Inicio fase nacional	10/02/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	200
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

06 FEB. 2004


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202055

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 04-001330

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 539

DE FECHA 30 DE ABRIL DEL 2004 EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 02 DE AGOSTO DEL 2004

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI

NO X

Bogotá D.C, AGOSTO DE 2006