



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE IN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004250-00000-0000

Fecha: 2012-01-12 16:07:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO "5-(3,4-DICLORO-FENIL)-N-(2-HIDROXI-CICLOHEXIL)-6-(2,2,2-TRIFLUORO-ETOXI)-NICOTINAMIDA Y SALES DE LA MISMA, COMO AGENTES QUE ELEVAN EL COLESTEROL HDL".

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 213/82

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 12 ENE 2012

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004250- -00000-0000

Fecha: 2012-01-12 16:07:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

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: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: ROEVER, Stephan y WRIGHT, Matthew.

Dirección: Auf der Neusetze 19, 79594 Inzlingen y Pfeffingerstrasse 16, CH-4053 Basel.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania y Suiza.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/063136

Fecha: 08/09/10

Publicación Internacional No. WO 2011/029827 A1

Fecha: 17/03/11

⑥

Título (54)

"5-(3,4-DICLORO-FENIL)-N-(2-HIDROXI-CICLOHEXIL)-6-(2,2,2-TRIFLUORO-ETOXI)-NICOTINAMIDA Y SALES DE LA MISMA, COMO AGENTES QUE ELEVAN EL COLESTEROL HDL"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 213/82

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

11/09/09

09170097.1

⑨

Comprobante de Pago No. 12-002151

Fecha: 10-01-2012

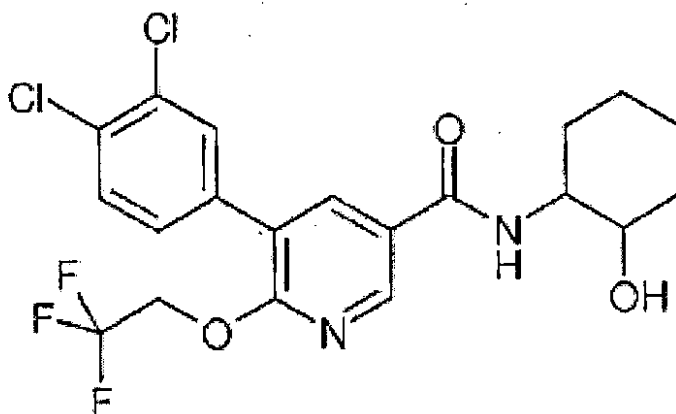
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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 y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 002151

Bogotá D.C., Enero 10 de 2012 - 17:33:27

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	415004660	10/01/2012	35.798.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004250-00000-0000

Fecha: 2012-01-12 16:07:10 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 10 de 2012 - 17:33:43

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ 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.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

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

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

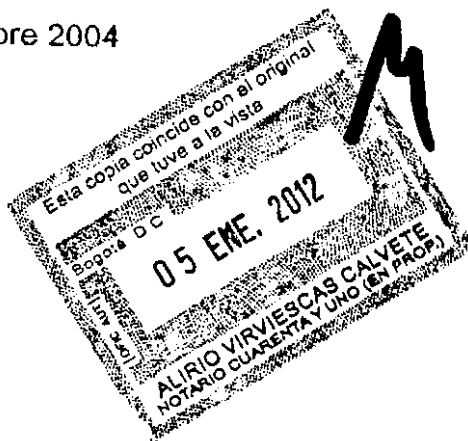
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Uso Uricoechea
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

7004 SET -3 P 12:12

758651

Alvaro Uribe

Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista
Bogotá D.C.
05 ENE. 2012
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROPIA)

M



Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

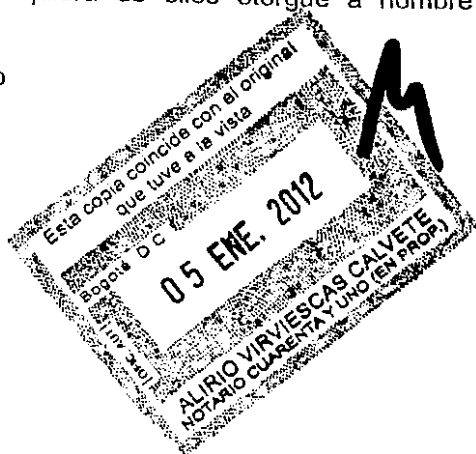
con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

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

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, 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, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Dado y firmado



The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

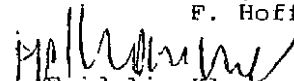
domiciled at 4070 Basel, Switzerland

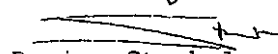
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial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

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

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2008
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

En el día de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strehle a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es el titular del poder/mandatario

de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; 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 Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland

Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strehle came both Swiss citizens and Swiss resident to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of

Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; 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 Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

H. P. Kuster
Notar

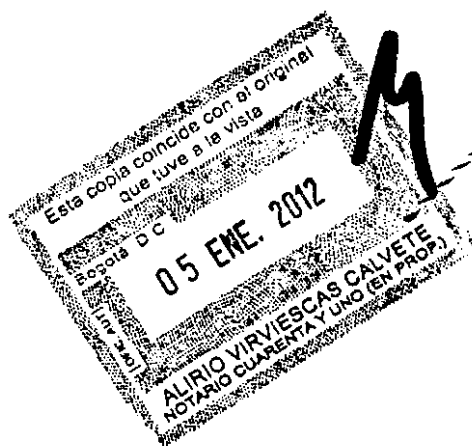
Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. — No. 20



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by P. Kuch

3. in his/her function as Att. Notar

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

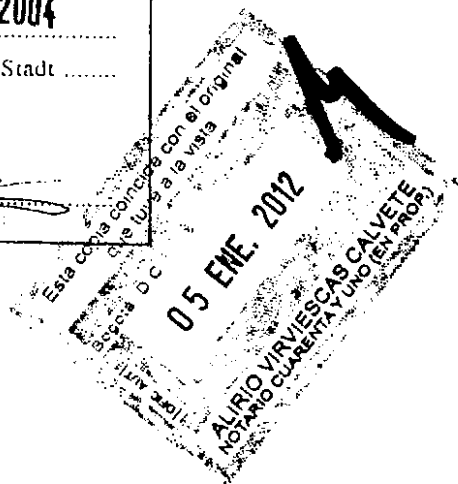
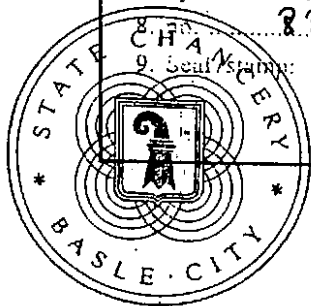
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. 8835/13 226

9. Seal/Stamp:

10. Signature: [Signature]



**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/EP2010/063136**

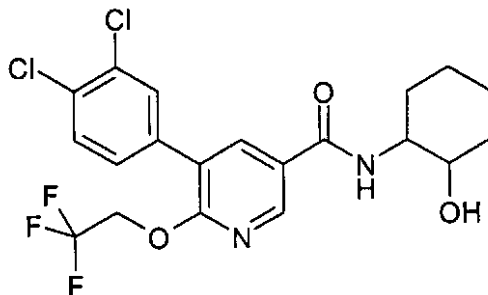
ARTE FINAL (1)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 213/82	
(22) Fecha de solicitud: 12-01-12		(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 09170097.1	(32) Fecha 11/09/09	(33) País EP
		(72) Inventor(es): ROEVER, Stephan y WRIGHT, Matthew.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-04-12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 17-03-11	
Fecha de presentación de la solicitud: 08-09-10		No. publicación: WO 2011/029827 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2010/063136			
(54) Título: "5-(3,4-DICLORO-FENIL)-N-(2-HIDROXI-CICLOHEXIL)-6-(2,2,2-TRIFLUORO-ETOXI)-NICOTINAMIDA Y SALES DE LA MISMA, COMO AGENTES QUE ELEVAN EL COLESTEROL HDL"			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula



en todas sus formas isómeras y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a su obtención, a las composiciones farmacéuticas que lo contienen y a su utilización como medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes que elevan el colesterol HDL, como son con preferencia la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

Sector: Compuestos heterocíclicos que solo contienen nitrógeno como heteroátomo, y que actúan como medicamentos útiles en el tratamiento de transtornos del metabolismo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 12-01-12

(51) Clasificación Internacional: C07D 213/82

(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

(72) Inventor(es): ROEVER, Stephan y WRIGHT, Matthew.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

09170097.1

11/09/09

EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-04-12

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 17-03-11

Fecha de presentación de la solicitud: 08-09-10

No. publicación: WO 2011/029827 A1

No. de solicitud: PCT/EP2010063136

(54) Título: 5-(3,4-DICLORO-FENIL)-N-(2-HIDROXI-CICLOHEXIL)-6-(2,2,2-TRIFLUORO-ETOXI)-NICOTINAMIDA Y SALES DE LA MISMA, COMO AGENTES QUE ELEVAN EL COLESTEROL HDL.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 12-01-12

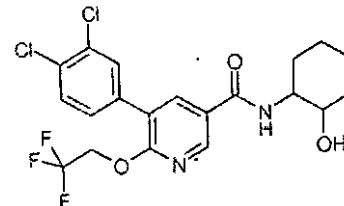
(51) Clasificación Internacional: C07D 213/82

(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

(72) Inventor(es): ROEVER, Stephan y WRIGHT, Matthew.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	09170097.1	11/09/09	EP



(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-04-12

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 08-09-10

No. de solicitud: PCT/EP2010/063136

(87) Publicación internacional

Fecha: 17-03-11

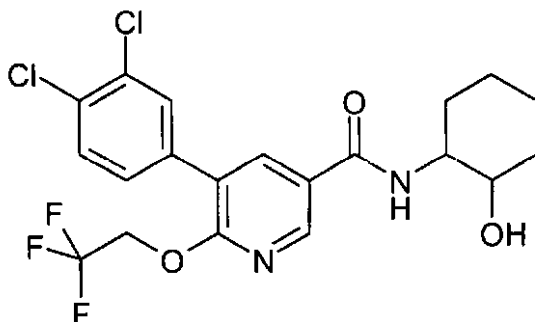
No. Publicación: WO 2011/029827 A1

(54) Título: 5-(3,4-DICLORO-FENIL)-N-(2-HIDROXI-CICLOHEXIL)-6-(2,2,2-TRIFLUORO-ETOXI)-NICOTINAMIDA Y SALES DE LA MISMA, COMO AGENTES QUE ELEVAN EL COLESTEROL HDL.

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula



en todas sus formas isómeras y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a su obtención, a las composiciones farmacéuticas que lo contienen y a su utilización como medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes que elevan el colesterol HDL, como son con preferencia la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

Sector: Compuestos heterocíclicos que solo contienen nitrógeno como heteroátomo, y que actúan como medicamentos útiles en el tratamiento de transtornos del metabolismo.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 26304 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/063136	International filing date (day/month/year) 08/09/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/09/2009
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 3 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
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

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:

5- (3, 4-DICHLORO-PHENYL) -N- (2-HYDROXY-CYCLOHEXYL) -6- (2, 2, 2-TRIFLUORO-ETHOXY) -NICO
TINAMIDE
AND SALTS THEREOF AS HDL CHOLESTEROL RAISING AGENTS

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 No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/063136

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/82 A61P3/06 A61K31/465
ADD.

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)
C07D

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/106054 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HEBEISEN PAUL [CH]; IDING HANS [DE]; NETTEKOVE) 12 October 2006 (2006-10-12) page 31, line 11 - page 37, line 3; claims; example 67 -----	1-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier 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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 October 2010

Date of mailing of the international search report

19/10/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

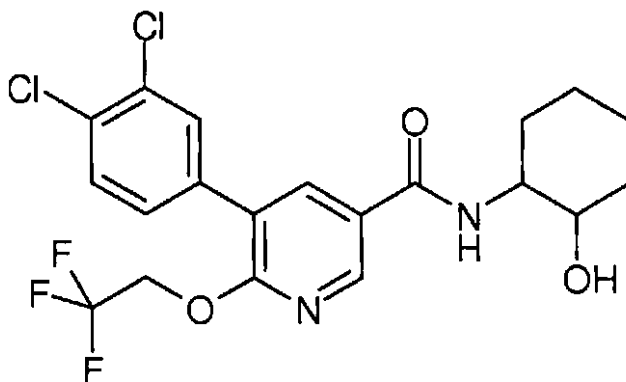
Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/063136

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006106054 A1	12-10-2006	AR 054024 A1	30-05-2007
		AT 435207 T	15-07-2009
		AU 2006232662 A1	12-10-2006
		BR PI0609685 A2	20-04-2010
		CA 2602787 A1	12-10-2006
		CN 101155781 A	02-04-2008
		DK 1868999 T3	17-08-2009
		EP 1868999 A1	26-12-2007
		ES 2326280 T3	06-10-2009
		JP 2008534648 T	28-08-2008
		KR 20070110122 A	15-11-2007
		PT 1868999 E	06-08-2009
		US 2006229326 A1	12-10-2006
		ZA 200708491 A	26-11-2008

- (51) International Patent Classification:
C07D 213/82 (2006.01) A61K 31/465 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2010/063136
- (22) International Filing Date:
8 September 2010 (08.09.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
09170097.1 11 September 2009 (11.09.2009) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): ROEVER, Stephan [DE/DE]; Auf der Neusetze 19, 79594 Inzlingen (DE). WRIGHT, Matthew [US/CH]; Pfeffingerstrasse 16, CH-4053 Basel (CH).
- (74) Agent: KLOSTERMEYER-RAUBER, Doerte; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: 5- (3, 4-DICHLORO-PHENYL) -N- (2-HYDROXY-CYCLOHEXYL) -6- (2,2, 2-TRIFLUORO-ETHOXY) -NICO TINAMIDE AND SALTS THEREOF AS HDL CHOLESTEROL RAISING AGENTS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a compound of the formula in all its isomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, their manufacture, pharmaceutical compositions containing them and their use as medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases which can be treated with HDL-cholesterol raising agents, such as preferably dyslipidemia, atherosclerosis and cardiovascular diseases.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

To: Klostermeyer-Rauber, Dörte Grenzacherstrasse 124 4070 Basel SUISSE		Date of mailing (day/month/year) 27.09.2011	
Applicant's or agent's file reference Case 26304		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/EP2010/063136	International filing date (day/month/year) 08.09.2010	Priority date (day/month/year) 11.09.2009	
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al			

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

4. REMINDER

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

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

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

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399-0 Fax: +49 89 2399-4465	Authorized Officer Bonomelli, Federico Tel. +49 89 2399-8459
---	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 26304		FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEAA416
International application No. PCT/EP2010/063136		International filing date (day/month/year) 08.09.2010	Priority date (day/month/year) 11.09.2009
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D213/82			
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>2</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand		Date of completion of this report	
24.06.2011		27.09.2011	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Gavrilu, Daniela Telephone No. +49 89 2399-8274 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/063136

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

1-17 as originally filed

Claims, Numbers

1-16 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. 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	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following document:

D1 WO 2006/106054 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HEBEISEN PAUL [CH]; IDING HANS [DE]; NETTEKOVE) 12 October 2006 (2006-10-12)

2 Claim 11 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 Novelty (Article 33(1) and (2) PCT)

The present compounds of formula I is novel over D1 compounds (see example 67) on account of the substitution with 2 chloro atoms in positions 3, 4 of the phenyl ring. Consequently, the current claimed subject-matter (related to compounds of formula (I), their preparation, pharmacological use and uses) seems to fulfil the requirements of Article 33(1) and (2) PCT).

4 Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT)

The present compounds of formula (I) represent a novel selection over the compounds of formula (I) disclosed by D1, which is considered to be the closest prior art document since its compounds have the same pharmacological use as the present ones. The present compounds of formula (I) differ from example 67 of D1 only on the fact that the present phenyl ring contains an extra chloro atom in position 3. The technical problem underlying the present application is to be seen in the provision of further pyridine 3-

carboxamide-5-phenyl derivatives useful as HDL-cholesterol raising agents. The technical problem underlying the present application is to be seen in the provision of further compounds having unexpected properties vis-à-vis the closest prior art compound (example 67 of D1). The present compounds present a good HDL cholesterol raising effect (as demonstrated in table 1, page 11), but a lower CB1 receptor affinity (as demonstrated in table 2-page 12). The use of CB1 modulators may lead to psychological disorders like e.g. depression. Consequently, on account that unexpected the present compounds are less potent at the Cb1 receptor, but still present a good HDL cholesterol raising effect, an inventive step could be acknowledged for the present claimed compounds as well as for their pharmacological uses and compositions.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Claim 16 does not define the subject-matter for which protection is sought in a clear manner (the requirements of Article 6 PCT are not fulfilled), therefore no opinion will be expressed with regard to novelty, inventive step and industrial applicability for the above-mentioned claim.

Registered / Case 26304 WO
European Patent Office
80298 Munich
Germany

Basel, June 20, 2011

DK

Applicant: F. Hoffmann-La Roche AG
Application No.: PCT/EP2010/063136

Case: 26304 WO

This is in response to the Written Opinion pursuant to Rule 43bis.1 PCT of October 19, 2010.

Novelty:

Novelty of claims 1 to 16 has been acknowledged.

Inventive Step:

The inventive step has been objected over D1 (WO 2006/106054) which has been considered as closest state of the art. D1 has in fact already been cited in the specification and example 67 of D1 (5-(4-Chloro-phenyl)-N-((1R,2R)-2-hydroxy-cyclohexyl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-nicotinamide) which only differs by one chlorine atom at the phenyl ring has been taken as comparison compound.

The compounds of D1, and therefore also compound 67 were designed to act as antagonists of the cannabinoid receptor CB1. As shown in D1, for example on page 31, line 25 ff. it was thought that CB1 modulation with these compounds may lead to useful treatments of disorders such as obesity, diabetes, but also psychological disorders like depression or abuse of psychotropes like alcohol.

In fact later studies revealed that CB1 receptor antagonists, while useful for treating obesity, contrary to earlier expectations caused psychological disorders like depression, anxiety and the risk of suicide of vulnerable patients.

The CB1 receptor antagonist ACOMPLIA® (Rimonabant) of Sanofi Aventis which was marketed for obesity treatment had to be withdrawn from the market just due to these severe side effects (see Wikipedia link below).

<http://de.wikipedia.org/wiki/Rimonabant>

Representative: Dr.Dörte Klostermeyer-Rauber

CH-4070 Basel
SwitzerlandTel. +41 61 - 688 26 97
Fax +41 61 - 68813 95

Based on these findings CB1 antagonists are not recommended anymore for the development of any pharmaceutical agents.

Object of the present invention was to find HDL cholesterol raising agents. However, based on the knowledge of the severe CB1 antagonist side effects, these compounds should be devoid of the undesired antagonism at the CB1 receptor.

It was a real surprise that for the compounds of the present invention, which compared to example 67 of D1 simply contain an additional chlorine atom in 3-position at the phenyl ring, the undesired antagonism at the CB1 receptor practically vanished while retaining the strong HDL cholesterol raising effect.

Table 2 on page 12 of the description convincingly shows this unexpected effect. The "1R,2R"-compound is about 50 times less potent at the CB1 receptor and the "1S,2R"-enantiomer >350 fold less potent at the CB1 receptor when compared to CB1 affinity of example 67 of D1.

Table 1 on page 11 illustrates that the HDL cholesterol raising effect remains on a comparable level.

The applicant accordingly strongly believes that D1 clearly cannot render the compounds as claimed obvious and that therefore inventive step should be acknowledged as well.

Request:

The Examiner is respectfully requested to issue an International Preliminary Examination Report wherein the patentability of the claimed invention is acknowledged.

Any formal objections will be dealt with in the national phase.

Representative:

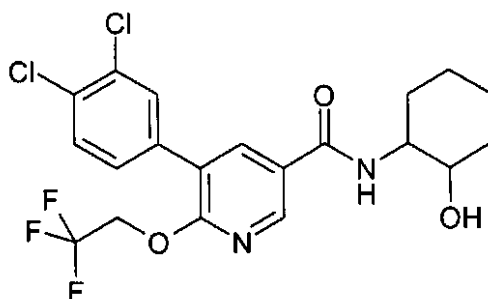
Dörte Klostermeyer-Rauber

Dr. Dörte Klostermeyer-Rauber
(GA 22363)

**5-(3,4-DICLORO-FENIL)-N-(2-HIDROXI-CICLOHEXIL)-6-(2,2,2-TRIFLUORO-
ETOXI)-NICOTINAMIDA Y SALES DE LA MISMA, COMO
AGENTES QUE ELEVAN EL COLESTEROL HDL**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula

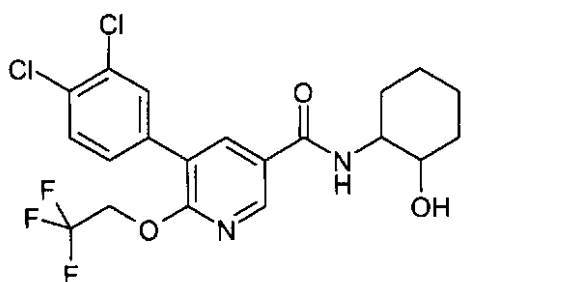


en todas sus formas isómeras y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a su obtención, a las composiciones farmacéuticas que lo contienen y a su utilización como medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes que elevan el colesterol HDL, como son con preferencia la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

SECTOR: Compuestos heterocíclicos que solo contienen nitrógeno como heteroátomo, y que actúan como medicamentos útiles en el tratamiento de trastornos del metabolismo.

**5-(3,4-DICLORO-FENIL)-N-(2-HIDROXI-CICLOHEXIL)-6-(2,2,2-TRIFLUORO-
ETOXI)-NICOTINAMIDA Y SALES DE LA MISMA, COMO
AGENTES QUE ELEVAN EL COLESTEROL HDL**

5 La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula I



a sus formas isómeras y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a su obtención, a las composiciones farmacéuticas que lo contienen y a su utilización como medicamentos. El compuesto de la fórmula I, sus formas isómeras y sus sales farmacéuticamente aceptables son especialmente útiles como agentes que aumentan el colesterol HDL.

La aterosclerosis y su enfermedad cardíaca coronaria asociada es la principal causa de mortalidad en el mundo industrializado. Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca coronaria guarda una relación estrecha con ciertos niveles de lípidos en el plasma. En la sangre, las lipoproteínas transportan los lípidos. La estructura general de las lipoproteínas consta de un núcleo de lípidos neutros (triglicéridos y ésteres de colesterol) y un forro de lípidos polares (fosfolípidos y colesterol sin esterificar). Hay 3 clases diferentes de lipoproteínas del plasma, que tienen diferentes contenidos de lípidos de núcleo: la lipoproteína de baja densidad (LDL), que es rica en ésteres de colesterol (CE); la lipoproteína de alta densidad (HDL), que es también rica en ésteres de colesterol (CE); y la lipoproteína de densidad muy alta (VLDL), que es rica en triglicéridos (TG). Las diferentes lipoproteínas pueden separarse en base a su diferente densidad de flotación o diferentes tamaños.

Los niveles elevados de colesterol LDL (LDL-C) y de triglicéridos guardan una relación positiva, mientras que los niveles elevados de colesterol HDL (HDL-C) guardan una relación negativa con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

- 5 No existen terapias plenamente satisfactorias para elevar el nivel de HDL. La niacina puede aumentar significativamente el HDL, pero han surgido serios problemas de tolerancia, que reducen su aceptación. Los fibratos y los inhibidores de la reductasa HMG-CoA aumentan el HDL pero solo moderadamente (10-12 %). De ello resulta una demanda médica significativa no satisfecha de un agente
10 que sea bien tolerado y que pueda elevar significativamente los niveles del HDL en el plasma.

- Por tanto, los agentes que aumentan el nivel del colesterol HDL pueden ser útiles como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteine-
15 mia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, los trastornos cardiovasculares, la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

- 20 Además, los agentes que elevan el colesterol HDL pueden utilizarse en combinación con otro compuesto, dicho compuesto es un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia micro-
sómica de triglicéridos (MTP)/ApoB, un activador PPAR, un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres
25 colesterilo (CETP), un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, la niacina, preparaciones que contienen la niacina u otros agonista de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares.

Es, pues, objeto de la presente invención proporcionar un compuesto que sea un potente agente que aumente el nivel de colesterol HDL. Ahora se ha encontrado que el compuesto de la fórmula I de la presente invención es muy útil para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes que elevan el colesterol HDL, es decir, el compuesto de la fórmula I es especialmente útil para el tratamiento y/o la prevención de la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares. Es también objeto de la presente invención proporcionar un compuesto que, en las concentraciones terapéuticamente activas que elevan el nivel del HDL, no interaccione con el receptor del CB1.

10 Esto se debe a que los ligandos del receptor del CB1 pueden poner en entredicho la utilidad terapéutica de los agentes que elevan el colesterol HDL, ya que tanto los agonistas como los antagonistas del receptor del CB1 tienen el potencial de producir efectos secundarios.

Se han descrito compuestos provistos de elementos estructurales comunes como antagonistas del receptor del CB1 (WO 2006/106054) y agentes mixtos que son antagonistas del receptor del CB1 y al mismo tiempo agentes que elevan el nivel del colesterol HDL (WO 2008/040651).

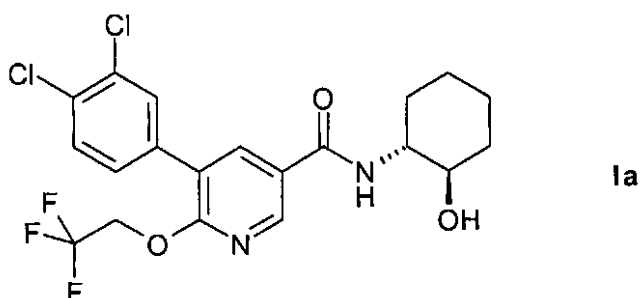
A menos que se indique otra cosa, se establecen las siguientes definiciones para ilustrar y delimitar el significado y el alcance de los diferentes términos empleados para describir esta invención.

Las "formas isómeras" son todas las formas de un compuesto caracterizadas por tener una fórmula molecular idéntica, que difieren en la naturaleza o el orden de enlace de sus átomos o en el ordenamiento de sus átomos en el espacio. Con preferencia, las formas isómeras difieren en el ordenamiento de sus átomos en el espacio y pueden denominarse también "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes en el espejo unos de otros se denominan "diastereoisómeros" y los estereoisómeros que son imágenes en el espejo no superponibles se denominan "enantiómeros" o, en ocasiones, isómeros ópticos.

Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral".

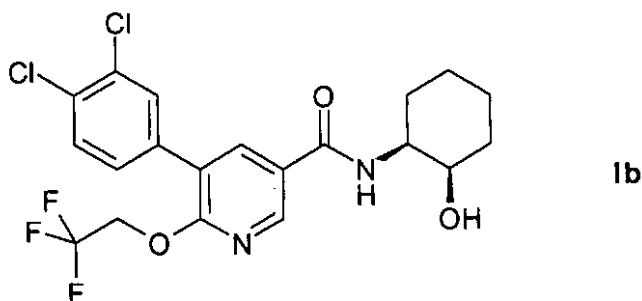
El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Estas sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con preferencia con el ácido clorhídrico, y con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Por tanto, las "sales farmacéuticamente aceptables" preferidas incluye a las sales acetato, bromuro, cloruro, formiato, fumarato, maleato, mesilato, nitrato, oxalato, fosfato, sulfato, tartrato y tosilato de los compuestos de la fórmula I. Además, las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a: las sales sódica, potásica, lítica, amónica, cálcica, magnésica y similares. Las sales derivadas de base orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietilamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, piperazina y similares. El compuesto de la fórmula I puede estar presente además en forma de zwitterión o en forma de hidrato. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula I especialmente preferidas son las sales clorhidrato.

En un aspecto preferido, la presente invención se refiere a 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida, es decir, a un compuesto de la fórmula I de la forma isómera Ia.



La invención se refiere también a la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

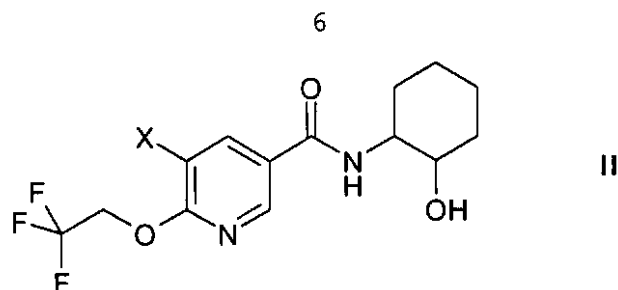
En otro aspecto preferido, la presente invención se refiere a la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida, es decir, a un compuesto de la fórmula I de la forma isómera Ib.



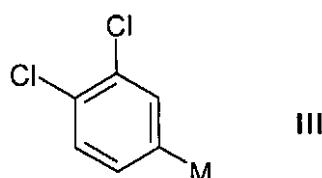
La invención se refiere también a la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

El compuesto de la fórmula I puede obtenerse por un proceso que consiste en:

condensar un compuesto de la fórmula



en la que X es halógeno, con un compuesto aril-metal de la fórmula



en la que M significa un ácido borónico o un éster de ácido borónico, en presencia
 5 de un catalizador de Pd y en condiciones básicas,
 y opcionalmente separar los isómeros en una columna quiral de HPLC,
 y, si se desea, convertir el compuesto resultante de la fórmula I en una sal farma-
 céuticamente aceptable del mismo.

El compuesto aril-metal es con preferencia un ácido aril-borónico o un és-
 10 ter de ácido arilborónico. El catalizador de paladio es con preferencia una mezcla
 de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o un complejo de cloruro de paladio(II)-dppf,
 que se emplea en presencia de una base, con preferencia la trietilamina o carbo-
 nato sódico. X es halógeno, con mayor preferencia X es bromo o yodo.

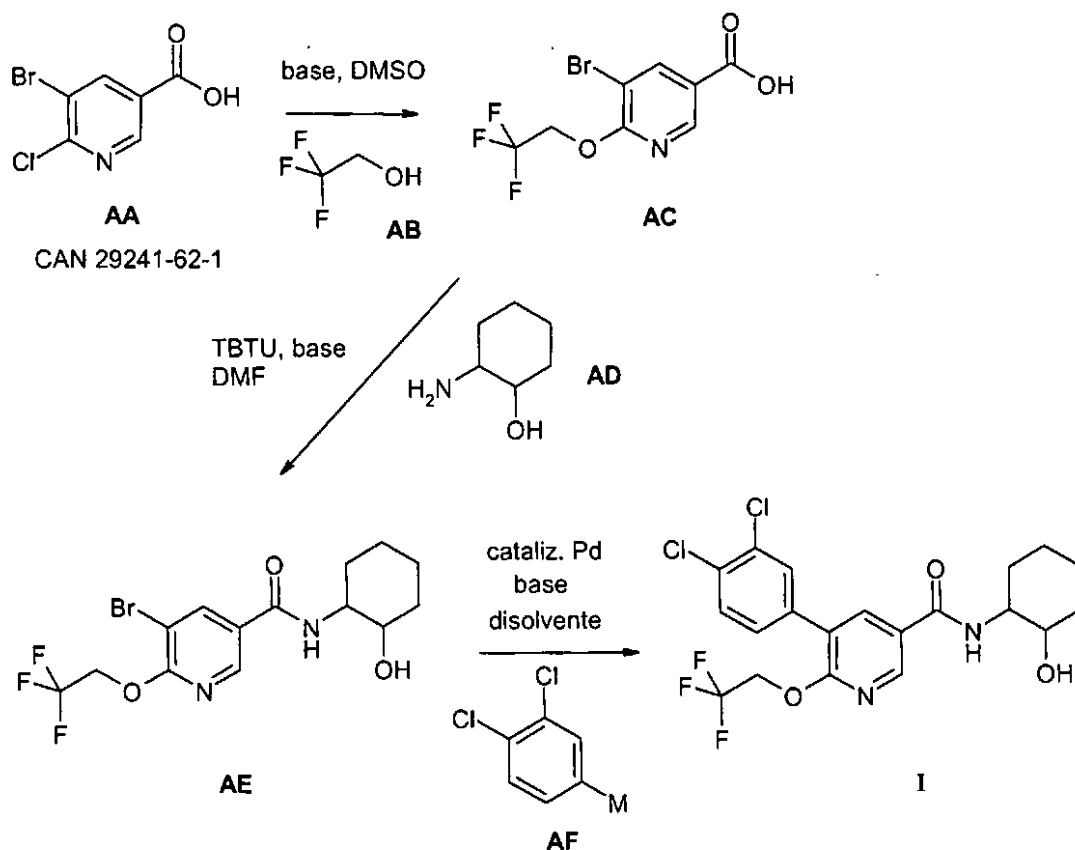
La síntesis de los compuestos de la fórmula general I puede realizarse
 15 con arreglo a los siguientes esquemas 1 y 2.

Según el procedimiento del esquema 1 puede emplearse como material
 de partida el compuesto AA (ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, nº de
 registro CAS 29241-62-1). El AA es un producto comercial o un compuesto que
 puede obtenerse como alternativa por un proceso de varios pasos partiendo del
 20 ácido 6-hidroxi-3-piridinacarboxílico con arreglo a procedimientos ya conocidos de
 la bibliografía técnica.

El compuesto AC puede obtenerse a partir del AA por reacción con un alcohol primario o secundario oportunamente sustituido de la fórmula AB en presencia de una base, por ejemplo hidróxido potásico, en un disolvente inerte, por ejemplo sulfóxido de dimetilo, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, con preferencia a temperatura ambiente.

El compuesto AE puede obtenerse por condensación del AC con la correspondiente amina de la fórmula AD por reacciones apropiadas de formación del enlace amida. Estas reacciones ya son conocidas en la técnica. Para realizar esta transformación pueden emplearse por ejemplo reactivos de condensación del tipo N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), N,N'-d ciclohexil-carbodiimida (DCC), clorhidrato de la 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato del 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]-piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBt) y tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (TBTU). Un método conveniente consiste por ejemplo en emplear el TBTU y una base, por ejemplo la base de Hünig (N-etildisopropilamina) en un disolvente inerte, por ejemplo la dimetilformamida, a temperatura ambiente.

En el paso siguiente se obtienen los compuestos de la fórmula I por condensación de un compuesto aril-metal oportunamente sustituido de la fórmula AF, con preferencia un ácido arilborónico o un éster de un ácido arilborónico, con el compuesto AE en presencia de un catalizador apropiado, con preferencia un catalizador de paladio y con mayor preferencia mezclas de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno) y una base, con preferencia la trietilamina o el carbonato sódico, en un disolvente inerte del tipo dimetilformamida o tolueno.

Esquema 1

Los compuestos de la fórmula AE o los compuestos I, que se obtienen

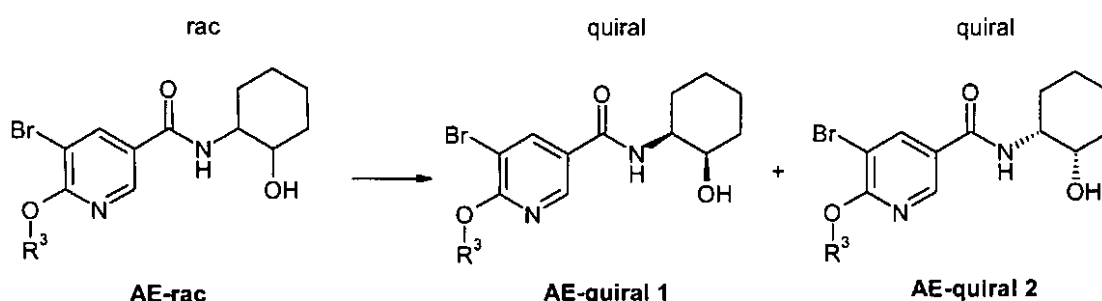
5 con arreglo al esquema 1, pueden contener uno o más centros quirales en función de la naturaleza exacta de la amina AD. Los compuestos quirales AE-quiral o I-quiral pueden obtenerse por un gran número de métodos, ya conocidos de química orgánica, por ejemplo la síntesis de compuestos previos quirales o por métodos de separación quiral. La separación quiral en columnas quirales de HPLC se

10 realiza con ventaja para el compuesto que proporciona la mayor solubilidad en la fase móvil. Los compuestos de la fórmula AE son en general más solubles en mezclas de heptano/alcohol que los compuestos de la fórmula I. La separación de los compuestos AE-quiral 1 y AE-quiral 2 del compuesto AE-rac puede realizarse con arreglo al esquema 2 empleando una columna quiral apropiada para la HPLC,

15 por ejemplo una columna ChiralPak AD[®] o una fase estacionaria similar, ya sea

en un proceso discontinuo o en una proceso de lecho móvil, con fases móviles apropiadas, por ejemplo mezclas de heptano/isopropanol.

Esquema 2



5 Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la fórmula I de la presente invención pueden emplearse como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que puedan tratarse con los agentes que elevan el colesterol HDL. Los ejemplos de tales enfermedades son la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia. Es preferido el uso de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

La invención se refiere, pues, también a una composición farmacéutica que contiene un compuesto ya definido anteriormente y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, que sean útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con los agentes que elevan el colesterol HDL.

Por tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica ya definida anteriormente para el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hiperco-

lesterolemia congénita, las enfermedades cardiovasculares, tales como la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

- 5 En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con los agentes que elevan el colesterol HDL, dicho método consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I a un paciente que lo necesite. Los ejemplos de tales enfermedades son la aterosclerosis, la enferme-
- 10 dad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, las enfermedades cardiovasculares tales como la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complica-
- 15 ciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia. Es preferido un para el tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

- La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I ya definida anteriormente para fabricación de un medicamento destinado al trata-
- 20 miento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes que elevan el nivel de HDL. Los ejemplos de tales enfermedades son la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, las enfermedades cardiovasculares tales como la angina
- 25 de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia. Es preferido el uso de los compuestos de la fórmula I definida anteriormente para la fabricación

de medicamentos destinados al tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

Además, los agentes de la fórmula I que elevan el nivel del HDL son útiles en combinación o asociación con otro compuesto, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (MTP)/ApoB, un activador PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres colesteroil (CETP), un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, la niacina, una preparación que contenga niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares.

La invención se refiere, pues, también a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I ya definida anteriormente en combinación o asociación con un compuesto elegido entre el grupo formado por un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (MTP)/ApoB, un activador PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres colesteroil (CETP), un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, la niacina, una preparación que contenga niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares, así como un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I definida anteriormente en combinación o asociación con un compuesto elegido entre el grupo formado por un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (MTP)/ApoB, un activador PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia de

ésteres colestero (CETP), un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, la niacina, una preparación que contenga niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o

5 un secuestrante de ácidos biliares para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tales como la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, los trastornos cardiovasculares, la angina de pecho, la

10 isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

La invención se refiere también a un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que puedan tratarse con los agentes que elevan el nivel

15 del colesterol HDL, dicho método consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto elegido entre el grupo formado por un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (MTP)/ApoB, un acti-

20 vador PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres colestero (CETP), un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, la niacina, un preparación niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares.

25 Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden emplearse en forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de

gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios; por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o de soluciones para infusión por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea; o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que ya es familiar para los expertos en la técnica de alojar los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales vehiculares sólidos o líquidos apropiados, terapéuticamente compatibles, inertes, no tóxicos, y, si se desea, adyuvantes farmacéuticamente habituales.

Los materiales vehiculares adecuados son no solo los materiales vehiculares inorgánicos, sino también los materiales vehiculares orgánicos. Como materiales vehiculares para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales. Para las cápsulas de gelatina blanda son materiales vehiculares apropiados, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos (pero, en función de la naturaleza del ingrediente activo, es posible prescindir de los vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales vehiculares apropiados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa y el azúcar invertido y similares. Los materiales vehiculares idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales vehiculares apropiados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales vehiculares apropiados para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos,

los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes habituales, los agentes que mejoran la consistencia, los agentes que mejoran el sabor, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes, los agentes enmascarantes y los antioxidantes.

La cantidad terapéuticamente eficaz o dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios márgenes, en función de la enfermedad a controlar, la edad, el estado general de salud del paciente y el modo de administración y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En el caso de pacientes adultos, se toma en consideración una dosis diaria de 1 a 100 mg, en especial de 1 a 50 mg. En función de la severidad de la enfermedad y del perfil farmacocinético exacto del compuesto podría administrarse en una dosis diaria o dividirse en varias subdosis diaria, p.ej. en 1-3 subdosis.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente unos 1-100 mg, con preferencia 5-50 mg, de un compuesto de la fórmula I.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle.

Ejemplos

EM = espectrometría de masas; EI = impacto de electrones; ISP = spray iónico, equivalente al ESI (electrospray); los datos RMN se indican en forma de partes por millón (δ) referidas al tetrametilsilano como patrón interno e indican la señal de bloqueo del deuterio del disolvente de la muestra (DMSO- d_6 a menos que se indique otra cosa); constantes de asociación (J) se expresan en hercios; p.f. = punto de fusión; b.p. = punto de ebullición; HPLC = LC = cromatografía de líquidos de alta eficacia; Rt = tiempo de retención; CCF = cromatografía de capa

fin; RT = t.amb. = temperatura ambiente, TBTU = tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametil-uronio; DMF = dimetilformamida, DMSO = sulfóxido de dimetilo, THF = tetrahidrofurano, CAN = número de registro CAS.

Ejemplo 1

5 Efecto en los niveles de lípidos en el plasma de los hámsters

La eficacia de los compuestos para modular los niveles de lípidos en el plasma se determina en hámsters al cabo de 5 días de la administración diaria de los compuestos. Para los estudios se emplean hámsters machos de 6-8 semanas de edad. Después de una semana de aclimatación se recoge la sangre de mues-
10 tra de animales que se han mantenido en ayunas durante 4 horas, para determinar los lípidos en el plasma. Se asignan los animales a grupos de tratamiento, basados en los niveles de colesterol HDL. Los compuestos se administran por introducción forzada, una vez al día, durante cinco días. Los animales de control reciben solamente el vehículo. Se extrae la sangre en el quinto día de 4 hámsters
15 que se han mantenido en ayunas durante 4 horas, 2 horas después del tratamiento final, para realizar el análisis de los lípidos en el plasma. Se determinan por ensayos colorimétricos enzimáticos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemania) el colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triglicéridos. Se determina también el colesterol HDL después de la precipitación selectiva del
20 HDL del plasma por procedimientos estándar.

Tabla 1
Efectos en los niveles de colesterol HDL de los hámsters

Compuesto	niveles de colesterol HDL [en % referido al control] para 30 mg/kg de compuesto administrado por vía p.o.
5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida	+77,9 ± 11,1 %
5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida	+121,9 ± 21,0%
5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida	+103,8 ± 14,7 %

Ejemplo 2

Afinidad con el receptor de CB1 y CB2

5 Se determina la afinidad de los compuestos de la invención para con los receptores de cannabinoides empleando preparaciones de membrana de células de riñón embrionario humano (HEK), en las que el receptor humano de cannabis CB1 se transfecta de modo transitorio empleando el sistema del virus del bosque de Semliki en combinación con el [3H]-CP-55,940 como radioligando. Después de
10 la incubación de la preparación de membrana celular recién preparada con el ligando [3H], con o sin adición de los compuestos de la invención, se efectúa la separación de los ligandos fijado y libre por filtración en filtros de fibra de vidrio. Se mide la radiactividad en el filtro por recuento de centelleo.

15 La afinidad de los compuestos de la invención para con los receptores de cannabinoides CB2 se determina empleando preparaciones de membrana de las células de riñón embrionario humano (HEK), en las que el receptor humano de cannabis CB2 se transfecta de modo transitorio empleando el sistema del virus del bosque de Semliki en combinación con el [3H]-CP-55,940 como radioligando.

Después de la incubación de la preparación de membrana celular recién preparada con el ligando [3H], con o sin adición de los compuestos de la invención, se efectúa la separación de los ligandos fijado y libre por filtración en filtros de fibra de vidrio. Se mide la radiactividad en el filtro por recuento de centelleo.

- 5 Se calculan los valores K_i a partir de la IC_{50} aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff.

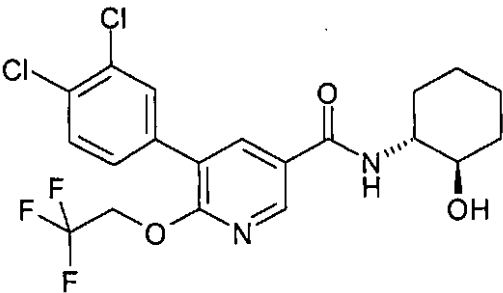
Tabla 2

Afinidad con los receptores de CB1 y CB2

Compuesto	afinidad con el receptor de CB1 [K_i en μM]	afinidad con el receptor de CB2 [K_i en μM]
5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida	1,3	>10
5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida	>10	>10
5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida	0,028	>10

Ejemplo 3

- 10 Obtención de la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida



a) ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotínico

Se disuelve el ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridina-carboxílico (68,0 g, 0,288 moles, CAN 29241-62-1) en DMSO (1000 ml). A esta solución se le añade con agitación el hidróxido potásico (48,25 g, 0,86 moles) y después de agitar durante 5 10 minutos se le añade a temperatura ambiente el 2,2,2-trifluoretanol (26,9 ml, 0,374 moles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se le añaden agua (1000 ml) y ácido clorhídrico concentrado (107 ml, 1280 mmoles, del 37%) y se agita vigorosamente la suspensión durante 4 horas. Se filtra el precipitado, se lava con agua (4 x 100 ml) y se seca con vacío durante una noche, obteniéndose el compuesto epigrafiado (80,4 g) en forma de sólido blanco mate; EM (EI) = 299, 301 (M)⁺.

b) 5-bromo-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida

Se disuelve el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico (50,0 g, 0,166 moles) en DMF (600 ml). A la solución se le añaden el TBTU (58,9 g, 0,183 moles), la N,N-diisopropiletil-amina (142,6 ml, 0,83 moles) y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol (21,1 g, 0,183 moles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se evapora el disolvente con vacío, se disuelve el residuo en una mezcla de acetato de etilo (1200 ml) y THF (300 ml). Se lava la solución 20 dos veces con agua (700 ml) y se extraen las fases acuosas con acetato de etilo (600 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentra hasta 900 ml. Agitando y enfriando a 0°C precipita el producto. Por filtración, lavado con acetato de etilo/n-heptano (1:1) y secado con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado (53,1 g) en forma de sólido blanco; EM (ISP) = 397, 399 (M)⁺.

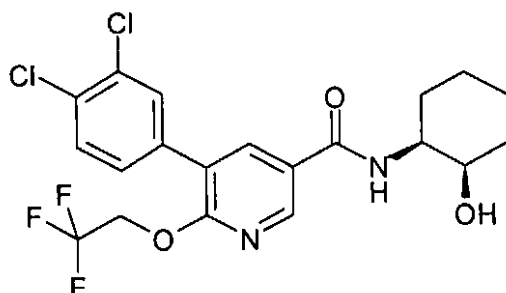
25 c) 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida

Se disuelve la 5-bromo-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida (59,8 g, 151 mmoles) en tolueno (2500 ml) y DMF (200 ml). A

esta solución se le añaden con agitación el [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-
 dicloropaladio(II)-CH₂Cl₂ (6,15 g, 7,5 mmoles), el ácido 3,4-diclorofenilborónico
 (30,2 g, 158 mmoles) y una solución de carbonato sódico (2M, 150 ml). Se calien-
 ta esta mezcla a 90°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se filtra a
 5 través de tierra de diatomeas. Se lava a fondo la torta del filtro con acetato de etilo
 (3000 ml). Se reúnen los líquidos filtrados, se lavan dos veces con agua (2 x 2000
 ml) y se extraen las fases acuosas con acetato de etilo (2 x 1500 ml). Se reúnen
 las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se eliminan los componentes volátiles
 con vacío. Se purifica el residuo por filtración a través de gel de sílice (500 g) con
 10 acetato de etilo. Se elimina el disolvente, se tritura el residuo con éter de dietilo y
 se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (45,6 g) en forma de
 sólido grisáceo; EM = 463,079, 465,077 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

Obtención de la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-
 15 (2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida



a) 5-bromo-N-((1SR,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-
 nicotinamida

Se disuelve el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico (75,0 g, 0,25
 20 moles) en DMF (850 ml). A la solución se le añaden el TBTU (91,0 g, 0,275 mo-
 les), la N,N-diisopropiletil-amina (214 ml, 1,25 moles) y el clorhidrato del
 (1SR,2RS)-2-amino-ciclohexanol (41,7 g, 0,275 moles). Se agita la mezcla reac-
 cionante a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se evapora el disolvente con

vacío, se reparte el residuo entre acetato de etilo (2500 ml) y una solución 1 N de hidróxido sódico (2000 ml), se separa la fase acuosa, se extrae de nuevo con acetato de etilo (1000 ml) y se lavan las fases orgánicas 2 veces con agua (2 x 1500 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 y se concentran hasta 900 ml. Por agitación y enfriamiento a 0°C precipita el producto. Por filtración, lavado con acetato de etilo/n-heptano (1:1) y secado con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado (81,1 g) en forma de sólido blanco; EM (ISP) = 397, 399 (M)⁺.

b) 5-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-
10 nicotinamida

Se purifica la 5-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida (91,3 g, 0,23 moles) por HPLC preparativa en una columna ChiralPak AD[®] (250 x 110 mm) empleando como fase móvil una mezcla 85/15 de n-heptano/isopropanol. Se realiza la separación de base y se aísla del primer pico el compuesto epigrafiado (43,6 g) en forma de sólido incoloro; EM (ISP) = 395,2, 397,2 (M-H); ORD (589 nM, 20°C , CHCl_3) = $-21,6^\circ$.

c) 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida

Se disuelve la 5-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida (42,0 g, 106 mmoles) en tolueno (1900 ml) y DMF (100 ml). A esta solución se le añaden con agitación el [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaldio(II)- CH_2Cl_2 (0,9 g, 1,06 mmoles), el ácido 3,4-diclorofenilborónico (20,2 g, 106 mmoles) y una solución de carbonato sódico (2M, 106 ml). Se calienta esta mezcla a 90°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo (1000 ml) y agua (2000 ml), se separa la fase acuosa, se extrae dos veces más con acetato de etilo (2 x 1000 ml) y se lavan las fases orgánicas una vez con agua y una vez con salmuera (1000 ml de cada uno). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 y se eliminan los componentes

volátiles con vacío. Se disuelve el residuo en éter de dietilo (500 ml) y se filtra a través de tierra de diatomeas. Se añade n-heptano (500 ml) a la solución de éter de dietilo, precipitando el compuesto epigrafiado, que se filtra y se seca con vacío, obteniéndose 33,3 g el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate;

5 EM = 463,079 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

Pueden fabricarse por métodos convencionales tabletas recubiertas de película que contengan los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por tableta</u>	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y
10 se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos

con una solución/suspensión acuosa de la de película de recubrimiento recién descrita.

Ejemplo 6

Por métodos convencionales pueden fabricarse cápsulas que contengan

5 los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por cápsula</u>
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo 7

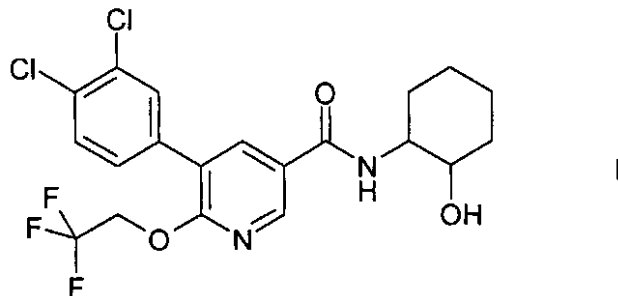
Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente hasta	pH 5,0
agua para soluciones inyectables, hasta	1,0 ml

10 Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml con la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales, empleando una cantidad en exceso apropiada y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 las formas isómeras y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, dicho compuesto es la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida.

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, dicho compuesto es la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida.

4. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que puedan tratarse con agentes que elevan el colesterol HDL.

6. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 para el uso como medicamento.

7. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 6 para el uso como medicamento destinado al tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, las enfermedades cardiovasculares tales como la angina

de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

8. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 6 para el uso como medicamento destinado al tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia.

9. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 6 para el uso como medicamento destinado al tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis.

10. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 6 para el uso como medicamento destinado al tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

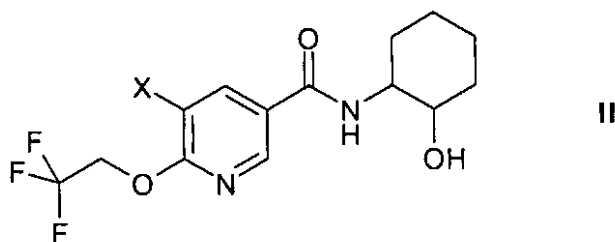
11. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que puedan tratarse con agentes que elevan el colesterol HDL, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 a un ser humano o a un animal.

12. El uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que puedan tratarse con agentes que elevan el colesterol HDL.

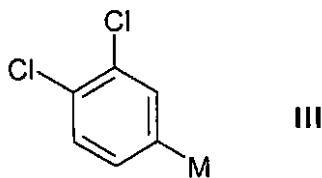
13. El uso según la reivindicación 12 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, enfermedades cardiovasculares tales como la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

14. El uso según la reivindicación 11 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

15. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I definida en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, dicho proceso consiste en condensar un compuesto de la fórmula



en la que X es halógeno, con un compuesto aril-metal de la fórmula



10 en la que M significa ácido borónico o un éster de ácido borónico, en presencia de un catalizador de Pd en medio básico,
y opcionalmente separar los isómeros en una columna quiral de HPLC,
y, si se desea, convertir el compuesto resultante de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 16. La invención tal como se ha descrito.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	ADMISIÓN / SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-004250- -00000-0000
--	---

Fecha: 2012-01-12 16:07:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Follos: 48

PATENTE DE INVENCION ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art.33 Decision 486/00**

☐	Indicación que solicita una patente
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)
Completa	☐
Incompleta	☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

1	☒	Indicación que se solicita una PCT
23	☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
	☐	Dibujos de ser estos pertinentes.
2	☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa	☒	
Incompleta	☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

☐	Indicación que se solicita 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 TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación grafica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa	☐
Incompleta	☐