



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-42918

54. TÍTULO "DERIVADOS DE 4(FENIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA Y SU USO PARA EL
TRATAMIENTO DEL DOLOR O TRASTORNOS GASTROINTESTINALES"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 295/155

A61K31/495
A61P25/04.

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 10.10.2005

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05042915 00000000 Folios: 00
 Fecha (MM): 2005-05-04 17:22:23
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 07-06-05

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 8089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 8089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.890.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **BROWN, William; GRIFFIN, Andrew; PLOBECK, Niklas y WALPOLE, Christopher.**

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

Nacionalidad o Domicilio: Canadá y Suecia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2003/001703

Fecha: 05/11/03

Publicación Internacional No. WO 2004/041800 A1

Fecha: 21/05/04

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE 4(FENIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR O TRASTORNOS GASTROINTESTINALES"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 295/155

A61K31/495; A61P25/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

07/11/02

(31) Número de Solicitud

0203300-9

⑨

Comprobante de Pago No. 05-28,478

Fecha: Abril 19 de 2005

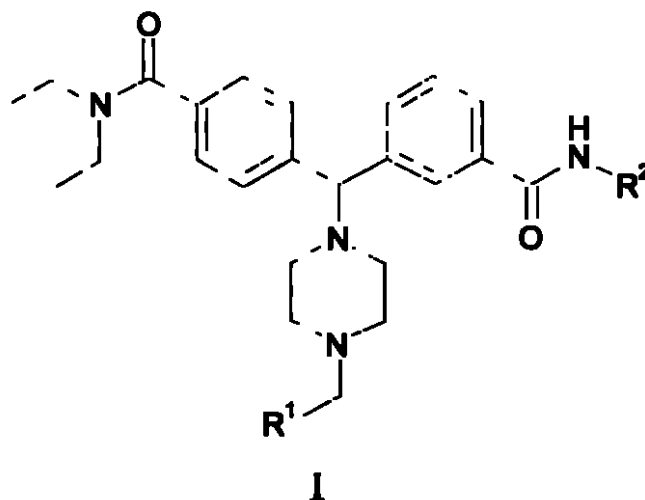
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LOREDARICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53:215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : B00176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 28,478
FECHA : ABRIL 19 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03042916 00000000 Folios: 88
Fecha (AMD): 2005-05-04 17:22:23
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
AYDEE LINARES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	05-00110-6	29721124	19/04/2005	8,429,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores 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

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, 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.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

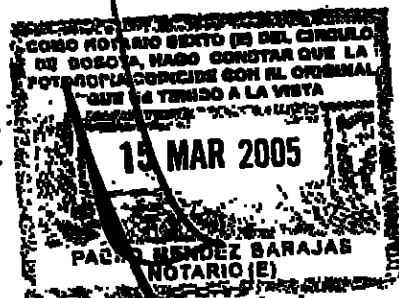
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




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

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

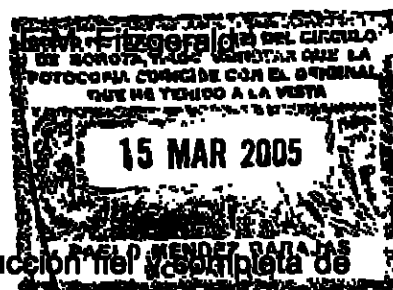
Este documento público

2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello 10. Firma

Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth



Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

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

COPIA DEL TEXTO

2005

IZACIONES

1013

MINISTERIO DE

200108

Marta Arancibia

COPIA DEL TEXTO
MINISTERIO DE
LAS DICCIONES

COPIA DEL TEXTO (N) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, NAGO CONSTAR QUE LA
COPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

15 MAR 2005

PABLO HERNANDEZ BARRAJAS
NOTARIO

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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 y los registros, 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 adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar 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 el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

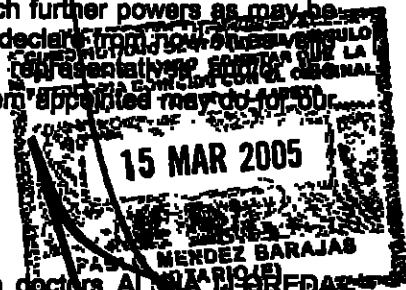
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents,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

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o 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 and registrations, 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 additionally 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 conciliate, 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 agents by any one of them appointed may do for our benefit.

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

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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 Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

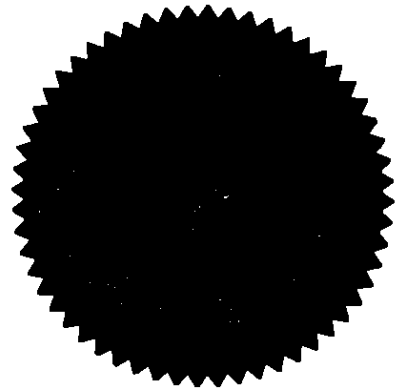
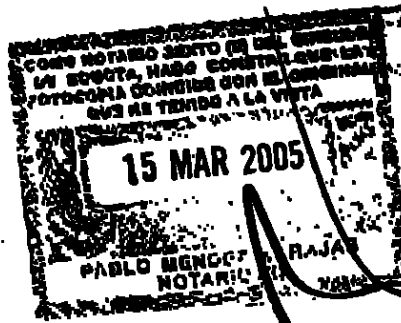
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
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.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Elwerd/Jan
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

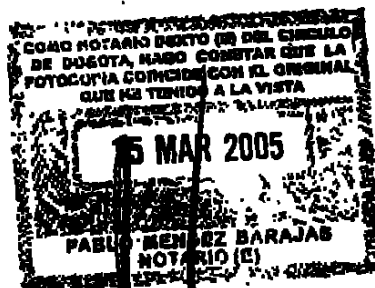
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



Folios 10 y 11 torjetas
Extento publ. folio 7



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Imágenes, Sonidos, Videos y Datos

8

Expediente No		05042918.	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		✓
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: ante final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE 2003/001703

9

Casilla No. II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 9-10

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver próxima hoja

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

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

Casilla No. II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

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

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

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

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

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

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

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

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2003/001703

La reivindicaciones 9-10 se refieren a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o mediante terapia o métodos de diagnóstico practicados sobre el cuerpo humano o animal (Regla 39.1(iv) PCT). Sin embargo, se ha realizado una búsqueda para estas reivindicaciones. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos o composiciones.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2003/001703

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC7: C07D 295/155, C07D 307/52, A61K 31/495, A61K 31/496, A61P 25/04

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC7: C07D, A61K

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

SE, DK, FI, NO clases como las anteriores

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

CHEM. ABS DATO

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 9315062 A1 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED), 5 de Agosto de 1993 (05.08.1993), reivindicación 1 —	1-12
X	WO 9723466 A1 (ASTRAPHARMA INC.), 3 de Julio de 1997 (03.07.1997), reivindicación 1 —	1-12
P,X	WO 03029215 A1 (ASTRAZENECA AB), 10 de Abril de 2003 (10.04.2003) — -----	1-12

☐ 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

'T' 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

20 de Febrero de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

24-02-2004

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

Funcionario autorizado

Solveig Gustavsson/Eö

Teléfono No. +46 8 782 25 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
 Información sobre miembros de familia de patentes
 24/12/2003

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE 2003/001703

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9315062 A1	05/08/1993	AT	192197 T	15/05/2000
		AT	237597 T	15/05/2003
		AU	675928 B	27/02/1997
		AU	3457393 A	01/09/1993
		CA	2129046 A	05/08/1993
		DE	69230974 D,T	19/10/2000
		DE	69332882 D	00/00/0000
		DK	649414 T	11/08/2003
		EP	0649414 A,B	26/04/1995
		SE	0649414 T3	
		EP	0650536 A,B	03/05/1995
		GB	9202238 D	00/00/0000
		IL	104582 A	30/10/1998
		JP	3109832 B	20/11/2000
		JP	3392415 B	31/03/2003
		JP	7501583 T	16/02/1995
		JP	7503247 T	06/04/1995
		NZ	246916 A	27/08/1996
		PT	649414 T	30/09/2003
		US	5492737 A	20/02/1996
		US	5574159 A	12/11/1996
		US	5658908 A	19/08/1997
		US	5681830 A	28/10/1997
		US	5854249 A	29/12/1998
		US	2002052007 A	02/05/2002
		ZA	9300717 A	02/08/1994
WO 9723466 A1	03/07/1997	AU	715547 B	03/02/2000
		AU	1216297 A	17/07/1997
		BR	9612204 A	13/07/1999
		CA	2239174 A	03/07/1997
		CN	1119336 B	27/08/2003
		CN	1209124 A	24/02/1999
		CZ	9801768 A	16/09/1998
		EE	9800194 A	15/12/1998
		EP	0915855 A	19/05/1999
		HU	9901304 A	30/08/1999
		IL	124996 D	00/00/0000
		JP	2000502679 T	07/03/2000
		NO	310869 B	10/09/2001
		NO	982807 A	19/08/1998
		NZ	324887 A	28/01/2000
		PL	327403 A	07/12/1998
		RU	2194702 C	20/12/2002
		SE	9504661 D	00/00/0000
		SK	82298 A	04/11/1998
		SK	282743 B	06/11/2002
		TR	9801180 T	00/00/0000
		TW	458971 B	00/00/0000
		US	6130222 A	10/10/2000
		US	6680321 B	20/01/2004
		ZA	9610352 A	23/06/1997
WO 03029215 A1	10/04/2003	SE	0103313 D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2003/001703

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 9-10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2003/001703

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Claims 9-10 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practised on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions.

17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2003/001703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 295/155, C07D 307/52, A61K 31/495, A61K 31/496, A61P 25/04
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

CHEM. ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9315062 A1 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED), 5 August 1993 (05.08.1993), claim 1	1-12
X	WO 9723466 A1 (ASTRAPHARMA INC.), 3 July 1997 (03.07.1997), claim 1	1-12
P,X	WO 03029215 A1 (ASTRAZENECA AB), 10 April 2003 (10.04.2003)	1-12

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

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw 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

20 February 2004

Date of mailing of the international search report

24-02-2004

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson/ED
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

24/12/2003

International application No.

PCT/SE 2003/001703

WO	9315062	A1	05/08/1993	AT	192197	T	15/05/2000
				AT	237597	T	15/05/2003
				AU	675928	B	27/02/1997
				AU	3457393	A	01/09/1993
				CA	2129046	A	05/08/1993
				DE	69230974	D,T	19/10/2000
				DE	69332882	D	00/00/0000
				DK	649414	T	11/08/2003
				EP	0649414	A,B	26/04/1995
				SE	0649414	T3	
				EP	0650536	A,B	03/05/1995
				GB	9202238	D	00/00/0000
				IL	104582	A	30/10/1998
				JP	3109832	B	20/11/2000
				JP	3392415	B	31/03/2003
				JP	7501583	T	16/02/1995
				JP	7503247	T	06/04/1995
				NZ	246916	A	27/08/1996
				PT	649414	T	30/09/2003
				US	5492737	A	20/02/1996
				US	5574159	A	12/11/1996
				US	5658908	A	19/08/1997
				US	5681830	A	28/10/1997
				US	5854249	A	29/12/1998
				US	2002052007	A	02/05/2002
				ZA	9300717	A	02/08/1994
WO	9723466	A1	03/07/1997	AU	715547	B	03/02/2000
				AU	1216297	A	17/07/1997
				BR	9612204	A	13/07/1999
				CA	2239174	A	03/07/1997
				CN	1119336	B	27/08/2003
				CN	1209124	A	24/02/1999
				CZ	9801768	A	16/09/1998
				EE	9800194	A	15/12/1998
				EP	0915855	A	19/05/1999
				HU	9901304	A	30/08/1999
				IL	124996	D	00/00/0000
				JP	2000502679	T	07/03/2000
				NO	310869	B	10/09/2001
				NO	982807	A	19/08/1998
				NZ	324887	A	28/01/2000
				PL	327403	A	07/12/1998
				RU	2194702	C	20/12/2002
				SE	9504661	D	00/00/0000
				SK	82298	A	04/11/1998
				SK	282743	B	06/11/2002
				TR	9801180	T	00/00/0000
				TW	458971	B	00/00/0000
				US	6130222	A	10/10/2000
				US	6680321	B	20/01/2004
				ZA	9610352	A	23/06/1997
WO	03029215	A1	10/04/2003	SE	0103313	D	00/00/0000

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
21 de Mayo de 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/041800 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 295/155,
307/52, A61K 31/495, 31/496, A61P 25/04

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2003/001703

(22) Fecha de Registro Internacional: 5 de Noviembre de 2003
(05.11.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0203300-9 7 de Noviembre de 2002 (07.11.2002) SE

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BROWN, William [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). GRIFFIN, Andrew [GB/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). PLOBECK, Nildas [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA).

(74) Agente: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (nacional): 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, EG, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (BW, 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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración según la Regla 4.17:

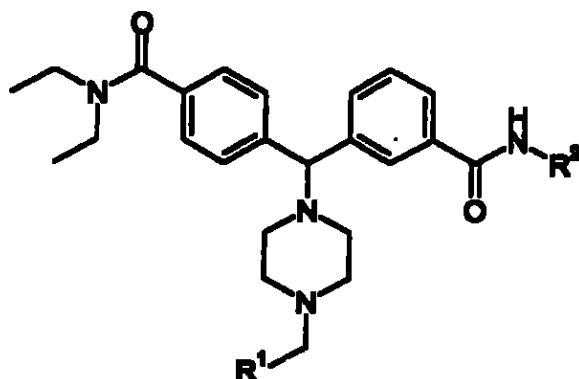
— relativa al derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,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

Publicada:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: DERIVADOS DE 4(FENIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR O TRASTORNOS GASTROINTESTINALES



(1)

(57) Resumen: Compuestos de la fórmula general: en donde R¹ y R² son según se define en la descripción, así como sales, enantiómeros de lo mismo y composiciones farmacéuticas incluidos los compuestos con los que se preparan. Los compuestos son útiles en terapia, en particular en el manejo del dolor.

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

(19) World Intellectual Property
Organisation
International Bureau



(43) International Publication Date
21 May 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/041800 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 295/155,
307/52, A61K 31/495, 31/496, A61P 25/04

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Prop-
erty, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:
PCT/SE2003/001703

(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, EG, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
5 November 2003 (05.11.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0203300-9 7 November 2002 (07.11.2002) SE

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

Declaration under Rule 4.17:

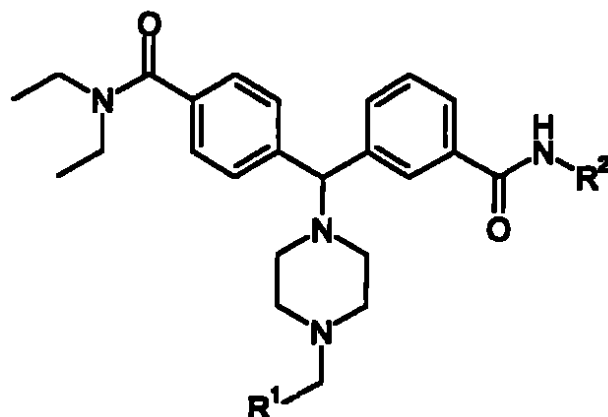
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BROWN, William
[CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Freder-
ick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9
(CA). GRIFFIN, Andrew [GB/CA]; AstraZeneca R & D
Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal,
Québec H4S 1Z9 (CA). FLOBECK, Niklas [SE/SE];
AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).
WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R & D
Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal,
Québec H4S 1Z9 (CA).

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent
(BW, 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,

[Continued on next page]

(54) Title: 4(PHENYL-PIPERAZINYL-METHYL) BENZAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR THE TREATMENT
OF PAIN OR GASTROINTESTINAL DISORDERS



(I)

(57) Abstract: Compounds of general formula: wherein R¹ and R² are as defined in the specification, as well as salts, coantagonists thereof and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in therapy, in particular in the management of pain.

WO 2004/041800 A1



BE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

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.

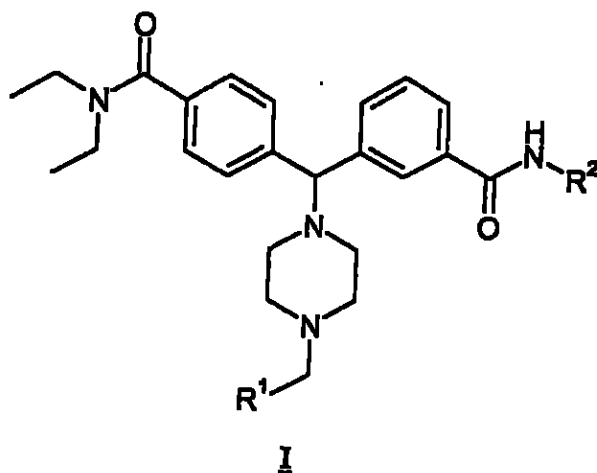
Published:

— with international search report

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

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la Fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, o mezclas de lo mismo:



en donde,

R^1 es un arilo, heteroarilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido; y

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} sustituido opcionalmente, arilo C_{6-12} sustituido opcionalmente, o heterociclilo C_{2-12} sustituido opcionalmente.

2. Un compuesto según la reivindicación 1,

en donde R^1 es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo; y N-óxido-piridilo, sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, NO_2 , $-CF_3$, alcoxi C_{1-6} , cloro, fluoro, bromo y yodo; y

R^2 es hidrógeno o metilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1,

en donde R^1 es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; pirrolilo y tiazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, $-NO_2$, $-CF_3$, alcoxi C_{1-6} , cloro, fluoro, bromo y yodo; y

R^2 es hidrógeno o metilo.

22

4. Un compuesto según la reivindicación 1,

en donde R¹ es seleccionado de fenilo; pirídilo; tienilo; furilo; imidazolilo; pirrolilo; y tiazilo; y

R² es hidrógeno o metilo.
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado de:

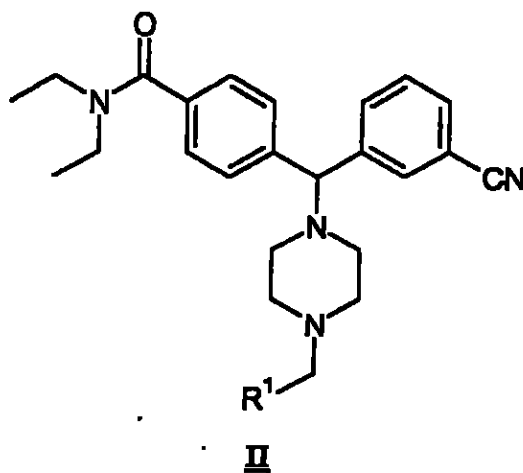
3-[(4-[(dietilamino)carbonil]fenil)(4-benzil-piperazin-1-il)metil]benzamida;

3-[(4-[(dietilamino)carbonil]fenil)[4-(2-furilmetil)-piperazin-1-il]metil]benzamida;

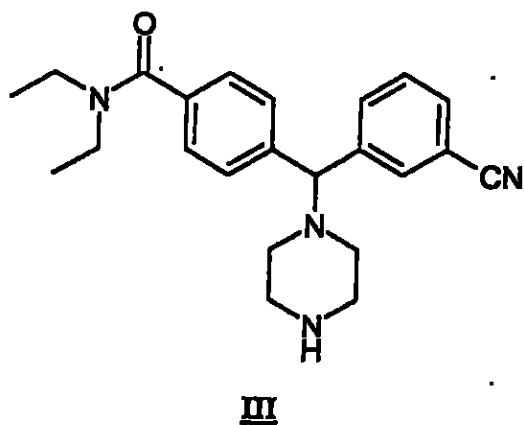
3-[[4-[(dietilamino)carbonil]fenil][4-(fenilmetil)-1-piperazinil]metil]-N-metil-benzamida; enantiómeros de lo mismo; y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso como medicamento.
7. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la manufactura de un medicamento para la terapia del dolor o trastornos gastrointestinales funcionales.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Un método para la terapia de dolor en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal que requiera dicha terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
10. Un método para la terapia de trastornos gastrointestinales funcionales en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal que requiera dicha terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

25

11. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula II,



que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula III:



con R¹-CHO para formar el compuesto de la Fórmula II,

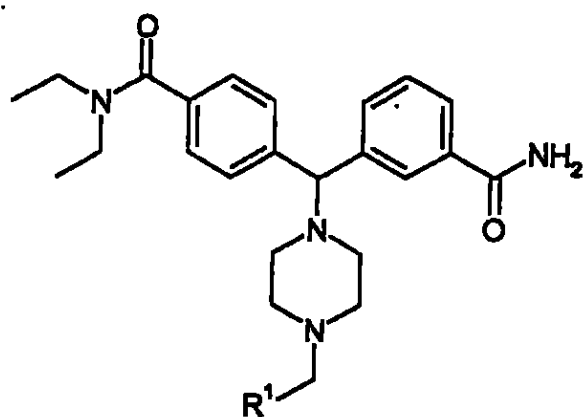
en donde,

R¹ es un arilo, heteroarilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido.

12. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula IV,

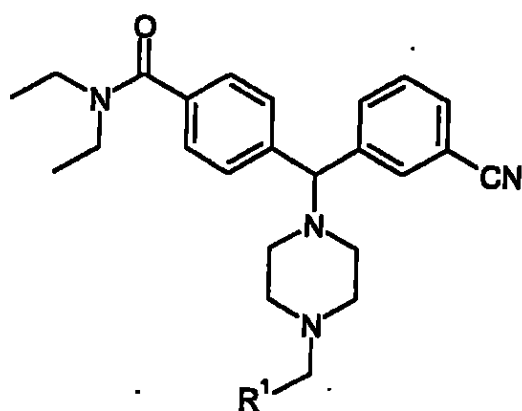
24

15



IV

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II,



II

con un hidróxido de metal alcalino en un solvente no acuoso para formar el compuesto de la Fórmula IV:

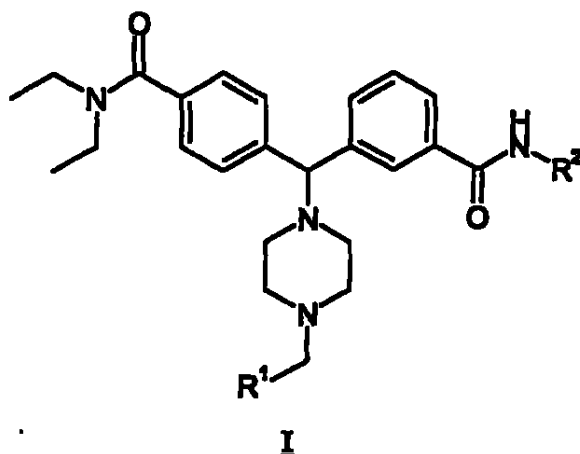
en donde:

R¹ es un arilo, heteroarilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido.

27

What is claimed is :

1. A compound of formula I, pharmaceutically acceptable salts thereof, or mixtures thereof:



wherein

- R^1 is an aryl, heteroaryl, substituted aryl or substituted heteroaryl; and
- R^2 is hydrogen, optionally substituted C_{1-12} alkyl, optionally substituted C_{6-12} aryl, or optionally substituted C_{2-12} heterocyclyl.
2. A compound according to claim 1,
wherein R^1 is selected from phenyl; pyridyl; thienyl; furyl; imidazolyl;
triazolyl; pyrrolyl; thiazolyl; and N-oxido-pyridyl, optionally substituted with one or
more groups selected from C_{1-6} alkyl, halogenated C_{1-6} alkyl, $-NO_2$, $-CF_3$, C_{1-6} alkoxy,
chloro, fluoro, bromo, and iodo; and
 R^2 is hydrogen or methyl.
3. A compound according to claim 1,
wherein R^1 is selected from phenyl; pyridyl; thienyl; furyl; imidazolyl;
pyrrolyl; and thiazolyl, optionally substituted with one or more groups selected from
 C_{1-6} alkyl, halogenated C_{1-6} alkyl, $-NO_2$, $-CF_3$, C_{1-6} alkoxy, chloro, fluoro, bromo, and
iodo; and
 R^2 is hydrogen or methyl.

4. A compound according to claim 1,
wherein R¹ is selected from phenyl; pyridyl; thienyl; furyl; imidazolyl;
pyrrolyl; and thiazolyl; and

5 R² is hydrogen or methyl.

5. A compound according to claim 1, wherein the compound is selected from:

10 3-[(4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl)(4-benzyl-piperazin-1-yl)methyl]benzamide;

3-[(4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl)[4-(2-furylmethyl)-piperazin-1-yl)methyl]benzamide;

15 3-[[4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl][4-(phenylmethyl)-1-piperazinyl)methyl]-N-methyl-benzamide; enantiomers thereof; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 20 6. A compound according to any one of claims 1-5 for use as a medicament.

7. The use of a compound according to any one of claims 1-5 in the manufacture of a medicament for the therapy of pain, or functional gastrointestinal disorders.

25 8. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-5 and a pharmaceutically acceptable carrier.

9. A method for the therapy of pain in a warm-blooded animal, comprising the step of administering to said animal in need of such therapy a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-5.

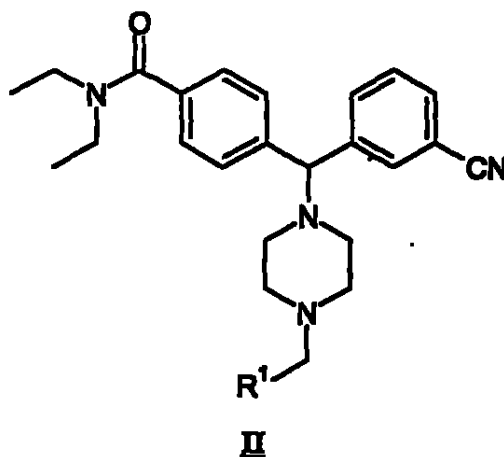
30

10. A method for the therapy of functional gastrointestinal disorders in a warm-blooded animal, comprising the step of administering to said animal in need of such

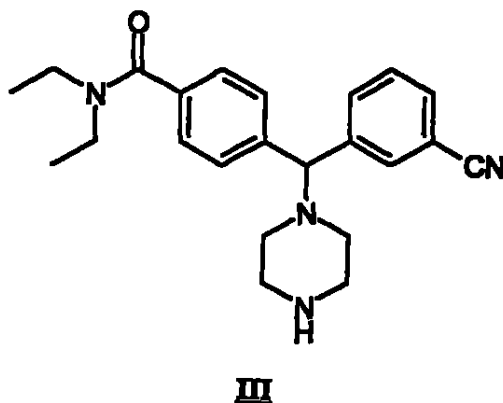
38

therapy a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-5.

11. A process for preparing a compound of formula II,



comprising of the step of reacting a compound of formula III:



10 with R^1 -CHO to form the compound of formula II
wherein

R^1 is an aryl, heteroaryl, substituted aryl or substituted heteroaryl.

12. A process for preparing a compound of formula IV,

29

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100886-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud internacional No. PCT/SE03/01703	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 05.11.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07.11.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D295/155		
Solicitante ASTRAZENECA AB y col.		

1. Este reporte 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> hojas, incluyendo esta carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de hojas.	
3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases del reporte - II ☐ Prioridad - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada según Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 14.05.2004	Fecha de terminación de este reporte 15.12.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Usuelli, A Teléfono No. +49 89 2399-7366

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Hojas de remplazo las cuales 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
 1-35 como se publicaron

Reivindicaciones, Números
 1-12 como se publicaron

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:

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 (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:

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

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

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ las reivindicaciones Nos. 9, 10 (aplicabilidad industrial)

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 9, 10 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano, esto es, se refiere al siguiente asunto materia que no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

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

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

- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

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

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.

- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-12
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1-12
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-8, 11, 12
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Item III

Ningún establecimiento de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1- Las Reivindicaciones 9-10 se refieren al objeto materia que esta Autoridad considera esta cubierto por las provisiones de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formula ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto materia de estas reivindicaciones, cf. Artículo 34(4)(a)(i) PCT.

Re Item V

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que respaldan dicha declaración

1- Se hace referencia a los siguientes documentos citados en el reporte de búsqueda:

d1: WO 9723466

d2: WO 9315062

2- Novedad

Las fórmulas (I) del d1 y d2 parecen traslaparse con la presente formula (I).

En particular,

- la fórmula (I) del d1 se traslapa con la presente fórmula (I) cuando:

G es N, R2-R6 son H, A es fenilo sustituido con CONH2, B, R1 es alquilo-(C1-C6)-B.

- la fórmula (I) del d2 se traslapa con la presente fórmula (I) cuando:

G es N, R2-R5 y R7 son H, R6 es aralquilo, Ar es un anillo aromático carboxílico de 6 miembros sustituido por Y, Y es CONR9R10, Z es carboxamida.

Sin embargo, a todos los compuestos que se divulgan en d1 y d2 les falta al menos dos de las siguientes características que siempre están presentes en los compuestos de la invención: el grupo fenilo(CO)N(Et)2, el grupo fenilo(CO)NHR2 y el grupo CH2R1. Por ello, los presentes compuestos pueden considerarse como novedosos puesto que se derivan de una selección múltiple dentro de las fórmulas de la técnica anterior.

Ninguno de los dos documentos divulgan procesos de acuerdo con las presentes reivindicaciones 11 ó 12. Por lo tanto, se cumplen los requisitos del Artículo 33.2.

3- Actividad Inventiva

3.1- El solicitante se ha dado a la tarea de proveer ligandos novedosos del receptor δ que pueden ser útiles para el tratamiento del dolor y trastornos gastrointestinales.

Los compuestos del d1 se divulgan como ligandos del receptor δ útiles para el tratamiento del dolor. También, los compuestos del d2 se ligan a los receptores opiodes, en particular, los sub-receptores δ y μ .

D1 se toma como la técnica anterior más cercana.

La información en la Tabla 1 de la solicitud proveen evidencia de que los presentes compuestos se ligan selectivamente al receptor δ .

Por lo tanto, el problema técnico puede considerarse como la provisión de ligandos adicionales del receptor δ .

3.2- La solución de este problema, representado por los compuestos de fórmula (I) es considerada obvia. Como ya se estableció anteriormente, la presente fórmula (I) está incluida, al menos en parte en la fórmula (I) de d1. La persona versada, en ausencia de cualquier razón seria para dudar del contenido de d1 consideraría que sustancialmente todos los compuestos cubiertos por la fórmula (I) de este documento posee la actividad reivindicada, esto es, son ligandos del receptor δ . Por el, el solo hecho de seleccionar una subclase novedosa de compuestos dentro de la fórmula (I) del d1 y observar que los compuestos de esta subclase tienen la misma actividad que se divulga en el d1 para toda la fórmula (I) no se puede considerar como una actividad que involucre una pericia inventiva.

El proceso de las reivindicaciones 11 y 12 se basan en reacciones comunes, tales como la alquilación de una amina y la hidrólisis de un nitrilo, las cuales son conocidas en el campo de la química orgánica.

Por lo tanto, estas reivindicaciones tampoco cumplen con los requisitos del Art. 33 del PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

34

CODE	DATE	NTD
ANKOM 20 DEC 2004 GIPUS		
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

Applicant's or agent's file reference 100886-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/116)																
International application No. PCT/SE 03/01703	International filing date (day/month/year) 05.11.2003	Priority date (day/month/year) 07.11.2002															
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D295/155	<table border="1"> <tr> <th>CODE</th> <th>DATE</th> <th>NTD</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">REC'D DEC 22 2004 GIPUS</td> </tr> <tr> <td colspan="3">DATE ENTERED</td> </tr> <tr> <td colspan="3">FINAL CHECK</td> </tr> </table>		CODE	DATE	NTD				REC'D DEC 22 2004 GIPUS			DATE ENTERED			FINAL CHECK		
CODE	DATE	NTD															
REC'D DEC 22 2004 GIPUS																	
DATE ENTERED																	
FINAL CHECK																	
Applicant ASTRAZENECA AB et al.																	

- This international preliminary examination report has been prepared by the 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 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

- This report contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14.05.2004	Date of completion of this report 15.12.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523658 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Usueli, A Telephone No. +49 89 2399-7366 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/SE 03/01703**

1. 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

1-35 as published

Claims, Numbers

1-12 as published

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:

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:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/SE 03/01703

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

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

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 9,10 (industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 9,10 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

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

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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	1-12
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-12
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-8,11,12
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

31

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/SE 03/01703

Re Item III

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

1- Claims 9-10 relate to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims, cf. Article 34(4)(a)(i) PCT.

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 documents cited in the search report:

d1: WO 9723466

d2: WO 9315062

2- Novelty

Formulae (I) of d1 and d2 appear to overlap with present formula (I).

In particular,

- formula (I) of d1 overlaps with present formula (I) when:

G is N, R2-R6 are H, A is phenyl substituted with CONH2, B is a substituted aromatic, R1 is (C1-C6)-alkyl-B

- formula (I) of d2 overlaps with present formula (I) when:

G is N, R2-R5 and R7 are H, R6 is aralkyl, Ar is a 6-member carbocyclic aromatic ring substituted by Y, Y is CONR9R10, Z is carboxamide.

However, all the compounds disclosed in d1 and d2 lack at least two of the following features which are always present in the compounds of the invention: the group phenyl(CO)N(Et)2, the group phenyl(CO)NHR2 and the group CH2R1. Hence, present compounds can be regarded as novel since they derive from a multiple selection inside the prior art formulae.

None of the two documents disclose processes according to present claims 11 or 12. Hence, the requirements of Art. 33.2 are met.

3- Inventive activity

3.1- The applicant has set himself the task of providing novel ligands of δ receptor which can be useful for the treatment of pain and gastrointestinal disorders.

The compounds of d1 are disclosed as ligands of δ receptor useful in the treatment of pain. Also the compounds of d2 bind the opioid receptors, in particular the δ and μ subreceptors.

D1 is taken as the closest prior art.

The data supplied on Table 1 of the application provide the evidence that present compounds selectively bound the δ receptor.

Hence, the objective technical problem can be regarded as the provision of further ligands of δ receptor.

3.2- The solution of this problem, represented by the compounds of formula (I) is regarded as obvious. As already stated above, present formula (I) is included, at least in part in formula (I) of d1. The skilled person, in the absence of any serious reason for doubting of the content of d1 would consider that substantially all the compounds encompassed by the formula (I) of this document possess the claimed activity, i.e. they are ligands of δ receptor. Hence, the mere fact of selecting a novel subclass of compounds inside the formula (I) of d1 and observing that the compounds of this subclass have the same activity disclosed in d1 for the whole formula (I) cannot be regarded as an activity involving an inventive skill.

The process of claims 11 and 12 are based upon common reactions, such as the alkylation of an amine and the hydrolysis of a nitrile, which are well known in the field of organic chemistry.

Hence, also these claims do not fulfil the requirements of Art. 33.3 PCT.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

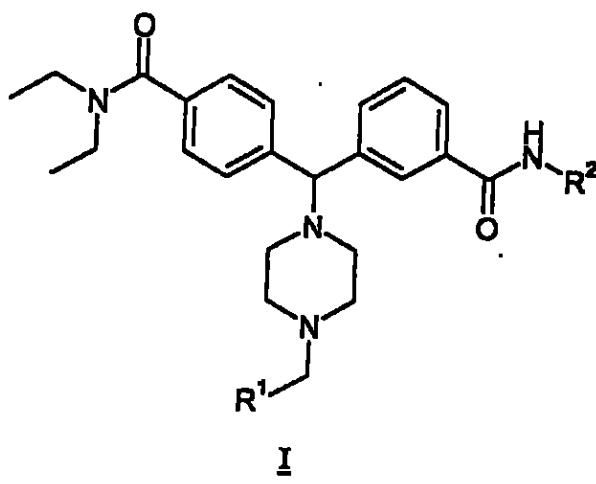
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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.

DERIVADOS DE 4(FENIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR O TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de la fórmula general



en donde R¹ y R² son según se define en la descripción, así como sales enantiómeros de lo mismo y composiciones farmacéuticas incluidos los compuestos con los que se preparan. Los compuestos son útiles en terapia, en particular en el manejo del dolor.

α1

DERIVADOS DE 4(FENIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR Y TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

La presente invención está dirigida a compuestos novedosos, a un proceso para su preparación, su uso y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos novedosos. Los compuestos novedosos son útiles en terapia y en particular, para el tratamiento de dolor, ansiedad y trastornos gastrointestinales funcionales.

2. Discusión de la Técnica Relevante

El receptor δ ha sido identificado por jugar un papel en muchas funciones corporales tales como los sistemas circulatorios y del dolor. Por lo tanto, los ligandos del receptor δ pueden encontrar uso potencial como analgésicos y/o agentes antihipertensivos. Los ligandos del receptor δ también han demostrado que poseen actividades inmunomoduladoras.

La identificación de al menos tres poblaciones diferentes de receptores opioides (μ , δ y κ) está bien establecida y los tres aparentemente se encuentran en los sistemas nerviosos central y periférico de muchas especies, incluida la especie humana. Cuando uno o más de estos receptores ha sido activado se ha observado analgesia en varios modelos animales.

Con pocas excepciones, los ligandos δ de opioides selectivos disponibles actualmente son peptídicos por naturaleza y no son indicados para administración por rutas sistémicas. Un ejemplo de un agonista δ no peptídico es SNC80 (Bilsky E.J. y otros., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273(1), págs 359-366 (1995)).

Muchos compuestos agonistas δ que han sido identificados en la técnica anterior tienen muchas desventajas en el sentido de que tienen una farmacocinética pobre y no son analgésicos cuando se administran por rutas sistémicas. También se ha documentado que muchos de estos compuestos agonistas δ muestran considerables efectos convulsivos cuando son administrados sistémicamente.

La Patente U.S. No. 6,130,222 de Roberts y otros describe algunos agonistas δ . Sin embargo, queda la necesidad de agonistas δ mejorados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Salvo que esta especificación indique otra cosa, la nomenclatura que se utiliza aquí sigue en términos generales los ejemplos y las reglas en *Nomenclatura of Organic Chemistry*, Secciones A, B, C, D, E, F, y H, Pergamon Press, Oxford, 1979, la cual se incorpora en este contexto por referencia para sus nombres de estructura química y reglas sobre el nombramiento de estructuras químicas.

El término " C_{m-n} " o "grupo C_{m-n} " utilizado solo o como un prefijo, se refiere a cualquier grupo que tenga n átomos de carbono.

El término "hidrocarbano" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura que comprende solo átomos de carbono e hidrógeno, hasta 14 átomos de carbono.

El término "radical de hidrocarbano" o "hidrocarbilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura como resultado de retirar uno o más hidrógenos a partir de un hidrocarbano.

El término "alquilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales monovalentes de hidrocarbano de cadena lineal o ramificada, que comprenden de 1 a 12 átomos de carbono. Un "alquilo" puede contener opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados.

El término "alquilenio" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales divalentes de hidrocarbano, de cadena lineal o ramificada, que comprenden 1 a 12 átomos de carbono, el cual sirve para enlazar dos estructuras.

El término "alqueniilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente de hidrocarbano de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que comprende al menos 2 hasta 12 átomos de carbono.

El término "alquinilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente de hidrocarbano de cadena lineal o ramificada que tiene al

menos un enlace triple carbono-carbono, y que comprende al menos 2 hasta 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente de hidrocarburo que contiene un anillo que comprende al menos 3 hasta 12 átomos de carbono.

El término "cicloalqueno" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un anillo monovalente que contiene un radical de hidrocarburo que contiene un anillo que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que comprende al menos 3 hasta 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquino" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un anillo monovalente que contiene un radical de hidrocarburo, que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que comprende entre 7 y 12 átomos de carbono.

El término "arilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente de hidrocarburo que tiene uno o más anillos de carbono poli-insaturado de carácter aromático (por ej., $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende entre 5 hasta 14 átomos de carbono.

El término "arileno" utilizado solo o como sufijo o prefijo se refiere a un radical divalente de hidrocarburo que tiene uno o más anillos de carbono poli-insaturado de carácter aromático (por ej. $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende entre 5 y hasta 14 átomos de carbono, el cual sirve para enlazar dos estructuras.

El término "heterociclo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un anillo que contiene una estructura o molécula que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionado independientemente de N, O, P y S, como parte de la estructura de anillo y que incluye al menos 3 y hasta 20 átomos en el/los anillo(s). El heterociclo puede ser saturado o insaturado, contener uno o más enlaces dobles, y el heterociclo puede contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Generalmente, los anillos fusionados se refiere a que el menos dos anillos comparten dos átomos entre ellos. El heterociclo puede ser de carácter aromático o no ser de carácter aromático.

El término "heteroaromático" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un anillo que contiene una estructura o molécula que tiene uno o más

heteroátomos multivalentes seleccionado independientemente de N, O, P y S, como parte de la estructura de anillo y que incluye al menos 3 y hasta 20 átomos en el /los anillo(s), en donde la estructura o molécula que contiene anillo tiene un carácter aromático (por ej; $4n + 2$ electrones deslocalizados).

El término "grupo heterocíclico", "medio heterocíclico", "heterocíclico" o "heterociclo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo retirando uno o más hidrógenos de él.

El término "heterociclilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente derivado de un heterociclo retirando un hidrógeno de allí.

El término "heterociclileno" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical divalente derivado de un heterociclo retirando dos hidrógenos de allí, el cual sirve para enlazar dos estructuras.

El término "heteroarilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclilo que tiene carácter aromático.

El término "heterocicloalquilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclilo que no tiene carácter aromático.

El término "heteroarileno" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que tiene carácter aromático.

El término "heterocicloalquileno" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que no tenga carácter aromático.

El término "seis miembros" utilizado como prefijo, se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene seis átomos de anillo.

El término "cinco miembros" utilizado como prefijo, se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene cinco átomos de anillo.

Un anillo heteroarilo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos de anillo, en donde 1, 2 ó 3 átomos de anillo son seleccionados independientemente de N, O y S.

Ejemplos de heteroarilos de anillo de cinco miembros son tienilo, furilo, pirólilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxdiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo.

Un anillo heteroarilo de seis miembros es un heteroarilo con anillo que tiene seis átomos de anillo, en donde 1,2 ó 3 átomos de anillo son seleccionados independientemente de N, O y S.

Ejemplos de heteroarilos de anillo de seis miembros son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

El término "sustituido" utilizado como prefijo se refiere a una estructura, molécula o grupo, en donde uno o más hidrógenos son reemplazados por uno o más grupos de hidrocarburo C₁₋₆, o por uno o más grupos químicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, S, F, Cl, Br, I y P. Ejemplos de grupos químicos que contienen uno o más heteroátomos incluyen -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, oxo(=O), imino(=NR), tio(=S) y oximino (=N-OR), en donde cada "R" es un hidrocarbilo C₁₋₆. Por ejemplo, fenilo sustituido se puede referir a nitrofenilo, metoxifenilo, clorofenilo, aminofenilo, etc., en donde los grupos nitro, metoxi, cloro y amino pueden reemplazar cualquier hidrógeno adecuado en el anillo de fenilo.

El término "sustituido" utilizado como un sufijo de una primera estructura, molécula o grupo, seguido por uno o más nombres de grupos químicos, se refiere a una segunda estructura, molécula o grupo, que es un resultado de reemplazar uno o más hidrógenos de la primera estructura, molécula o grupo con uno o más grupos químicos nombrados. Por ejemplo, un "fenilo sustituido por nitro" se refiere a nitrofenilo.

Heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos tales como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina piperazina, morfolina, tiomorfollina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepin y óxido hexametileno.

Además, heterociclo incluye heterociclos aromáticos, por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, furazan, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol, y 1,3,4-oxadiazol.

Adicionalmente, heterociclo abarca heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, coumarin, dihydrocoumarin, benzofurano, 2,3-dihydrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, isocromano, santeño, fenoxatiino, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, ftenotiazina, fenoxazina, 1,2-benzisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, tenztiazol, benzimidazol, benztriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina y quinolizidina.

Además de los heterociclos policíclicos que se describen arriba, heterociclo incluye heterociclos policíclicos en donde la fusión de anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de este tipo de heterociclos puenteados incluyen quinuclidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

Heterociclilo incluye, por ejemplo, heterociclilos monocíclicos tales como: aziridinilo, oxiranilo, tiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfolanilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofanilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, 2,3-dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, dioxanilo, homopiperidinilo, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxopinilo y hexameten oxidilo.

Además, heterociclilo incluye heterociclilos aromáticos o heteroarilo, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4 oxadiazolilo.

Adicionalmente, heterociclo abarca heterociclilos policíclicos (incluidos aromáticos y no-aromáticos), por ejemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 1,4-benzodiazanilo, coumarinilo, dihydrocoumarinilo, benzofuranilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, dromenilo, dromanilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, indolizinilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenanzinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benztriazolilo, benzimidazolilo,

benztriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo y quinolizidinilo.

Además de los heterociclilos policíclicos que se describen arriba, heterociclilo incluye heterociclilos policíclicos, en los cuales la fusión de anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de este tipo de heterociclos puenteados incluyen quinuclidinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo; y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptilo.

El término "alcoxi" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general $-O-R-$, en donde R es seleccionado de un radical de hidrocarbano. Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi y propargiloxi.

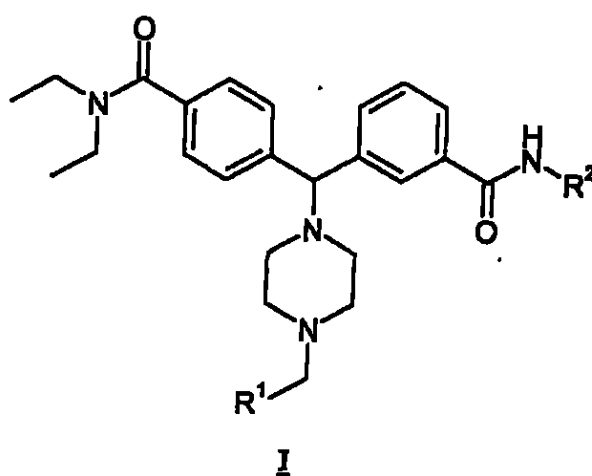
El término "amina" o "amino" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general $-NRR'$, en donde R y R' son seleccionados independientemente de hidrógeno o de un radical de hidrógeno.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

"Halogenado" utilizado como prefijo de un grupo, significa que uno o más hidrógenos en el grupo es reemplazado con uno o más halógenos.

"RT" o "rt" significa temperatura ambiente.

En un aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula I, enantiómeros de lo mismo, diastereómeros de lo mismo y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo.



en donde,

R^1 es un arilo, heteroarilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido; y

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} sustituido opcionalmente, arilo C_{6-12} sustituido opcionalmente, o heterociclilo C_{2-12} sustituido opcionalmente.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es seleccionado de fenilo; piridilo, tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo; y N-óxido-piridilo, sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, NO_2 , $-CF_3$, alcoxi C_{1-6} , cloro, fluoro, bromo y yodo; y

R^2 es hidrógeno o metilo.

En otra realización, la presente invención provee un compuesto de la fórmula I,

en donde R^1 es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; pirrolilo y tiazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, $-NO_2$, $-CF_3$, alcoxi C_{1-6} , cloro, fluoro, bromo y yodo; y

R^2 es hidrógeno o metilo.

En otra realización, la presente invención provee un compuesto de la fórmula I,

en donde R^1 es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; pirrolilo; y

R^2 es hidrógeno o metilo.

Se entenderá que cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir en, y estar aislados como formas enantioméricas o diastereoméricas, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualquier enantiómero, diastereómero o racemato posible o mezclas de lo mismo, de un compuesto de la Fórmula I. Las formas óptimamente activas del compuesto de la invención pueden prepararse por ejemplo, por separación cromatográfica de un racemato, por síntesis de materiales de inicio óptimamente activos o por síntesis asimétrica basada en los procedimientos que se describen más adelante.

También se apreciará que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo isómeros E y Z de alquenos. La presente invención incluye cualquier isómero geométrico de un compuesto de la Fórmula I. Se entenderá también que la presente invención abarca tautómeros de los compuestos de la Fórmula I.

También se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como en formas no solvatadas. Se entenderá que la presente invención abarca todas dichas formas solvatadas de los compuestos de la Fórmula I.

Dentro del alcance de la invención también se encuentran sales de los compuestos de la fórmula I. Generalmente, sales farmacéuticamente de los compuestos de la presente invención se pueden obtener utilizando procedimientos estándar conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, por ejemplo un alquil amina, con un ácido adecuado, por ejemplo HCl o ácido acético, para dar un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible hacer una sal de metal alcalino correspondiente (tal como sodio, potasio o litio) o una sal de metal alcalino térreo (como un calcio) tratando un compuesto de la presente invención que tenga un protón adecuadamente ácido, tal como un ácido carboxílico o un fenol con un equivalente de un metal alcalino o hidróxido o alcóxido de metal alcalino térreo (tal como etóxido o metóxido), o una amina orgánica adecuadamente básica (tal como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido por técnicas de purificación convencionales.

En una realización, el compuesto de la Fórmula I anterior puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de lo mismo, en particular, en una sal de adición de ácido tal como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato.

Los compuestos novedosos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para el tratamiento de varias condiciones de dolor tales como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de cáncer, dolor causado por artritis reumatoide, migraña, dolor visceral, etc. Esta lista no debe interpretarse como exhaustiva.

Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, en especial para enfermedades autoinmunes, tales como artritis, para injertos de piel, trasplante de órganos y necesidades quirúrgicas similares, enfermedades de

colágeno, varias alergias, para uso como antes anti-tumorales y agentes anti-virales.

Los compuestos de la invención son útiles en condiciones de enfermedad, donde degeneración o disfunción de receptores opioides está presente o implicado en ese paradigma. Esto puede implicar el uso de versiones de los compuestos de la invención rotuladas isotópicamente, en técnicas de diagnóstico y aplicaciones de imágenes tales como tomografía de emisión de positrones (TEP).

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de diarrea, depresión, ansiedad y trastornos asociados con estrés, tales como trastornos de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastorno de ansiedad generalizado, fobia social y trastorno obsesivo compulsivo, incontinencia urinaria, eyaculación precoz, varias enfermedades mentales, tos, edema pulmonar, varios trastornos gastrointestinales, por ej: constipación, trastornos gastrointestinales funcionales tales como Síndrome de Intestino Irritable y Dispepsia Funcional, mal de Parkinson, y otros trastornos motores, lesión cerebral traumática, ataque, cardioprotección luego de infarto del miocardio, lesión de la columna vertebral y adicción a fármacos, incluido el tratamiento de abuso de alcohol, nicotina, opioides y otros y para trastornos del sistema nervioso simpático, por ejemplo, hipertensión.

Los compuestos de la invención son útiles como agente analgésico para uso durante anestesia general y atención de anestesia monitoreada. Combinaciones de agentes con diferentes propiedades se usan a menudo para lograr un balance de los efectos necesarios para mantener el estado anestésico (por ej: amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). En esta combinación se incluyen anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares y opioides.

También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquiera de los compuestos según la Fórmula I anterior, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones arriba mencionadas.

Otro aspecto de la invención es un método para el tratamiento de un individuo que sufra de cualquiera de las condiciones arriba descritas, mediante el cual una cantidad efectiva de un compuesto según la Fórmula I anterior, es administrada a un paciente que requiera dicho tratamiento.

De este modo, la invención provee un compuesto de la Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo, como se define arriba, para uso en terapia.

En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo, tal como se define arriba, en la manufactura de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" salvo que haya indicaciones específicas al contrario. El término "terapéutico" y "terapéuticamente" debe interpretarse de conformidad. El término "terapia" dentro del contexto de la presente invención incluye además administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención para mitigar una condición pre-existente, aguda, o crónica o una condición recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de condiciones recurrentes y terapia continuada para trastornos crónicos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para la terapia de varias condiciones de dolor, incluidos, más no limitados a: dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor en la espalda, dolor de cáncer y dolor visceral.

En uso para terapia en un animal de sangre caliente como un ser humano, el compuesto de la invención puede administrarse en la forma de una composición farmacéutica convencional por cualquier ruta, incluida vía oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

En una realización de la invención, la ruta de administración puede ser oral, intravenosa o intramuscular.

La dosis dependerá de la ruta de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y otros factores considerados normalmente por el médico tratante, en el momento de determinar el régimen individual y el nivel de dosis más apropiado para un paciente en particular.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables, pueden ser sólidos y líquidos. Preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, comprimidos y supositorios.

Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, las cuales también pueden actuar como diluyentes, agentes saboreantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, enlazantes o agentes desintegrantes; el vehículo también puede ser un material encapsulante.

En polvos, el vehículo es un sólido dividido finamente, el cual es en mezcla con el compuesto dividido finalmente de la invención o con el componente activo. En tabletas, el componente activo se mezcla con el vehículo que tenga las propiedades enlazantes necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados.

Para la preparación de las composiciones en forma de supositorio, primero se derrite una cera de fundición baja tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso y mantequilla de cocoa y se esparce allí el ingrediente activo, por ejemplo, agitando. La mezcla homogénea derretida luego se vacía en moldes de un tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

Vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetil celulosa sódica, una cera de fundición baja, mantequilla de cocoa y similar.

El término composición también pretende incluir la formulación del componente activo con material encapsulante como vehículo, proporcionando una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros vehículos) está rodeada por un vehículo que de este modo está asociado con ella. Igualmente se incluyen comprimidos.

Tabletas, polvos, comprimidos y cápsulas pueden usarse como formas de dosis sólida indicadas para administración oral.

Composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo soluciones de propilenglicol en agua esterilizada o en agua de los compuestos activos, pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas también pueden formularse en solución en una solución acuosa de polietilenglicol.

Soluciones acuosas para administración oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes adecuados, agentes saboreantes, estabilizadores y agentes espesantes según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden hacerse dispersando en agua el componente activo dividido finamente, junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas, resinas, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica y otros agentes de suspensión conocidos en la técnica de formulaciones farmacéuticas.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente de 0,05% a 99%/peso, más preferiblemente de 0,10 a 50/peso del compuesto de la invención; todos los porcentajes por pesos se basan en la composición total.

Una cantidad terapéuticamente efectiva para la práctica de la presente invención puede determinarse haciendo uso de criterios conocidos, incluidos edad, peso y respuesta del paciente individual e interpretados dentro del contexto de la enfermedad que esté siendo tratada o que se vaya a prevenir, por una de las técnicas ordinarias en el campo.

Dentro del alcance de la invención se encuentra el uso de cualquier compuesto de la Fórmula I, tal como se define arriba, para la manufactura de un medicamento.

También, dentro del alcance de la invención se encuentra el uso de cualquier compuesto de la Fórmula I para la manufactura de un medicamento para la terapia de dolor.

Adicionalmente se encuentra el uso de cualquier compuesto según la Fórmula I para la manufactura de un medicamento para la terapia de varias condiciones de dolor, incluidos, más no limitados a: dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de espalda, dolor de cáncer y dolor visceral.

Otro aspecto de la invención es un método para terapia de un sujeto que sufra de cualquiera de las condiciones que se mencionan arriba, mediante el cual una cantidad efectiva de un compuesto según la Fórmula I anterior, es administrada a un paciente que requiera dicha terapia.

Adicionalmente, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

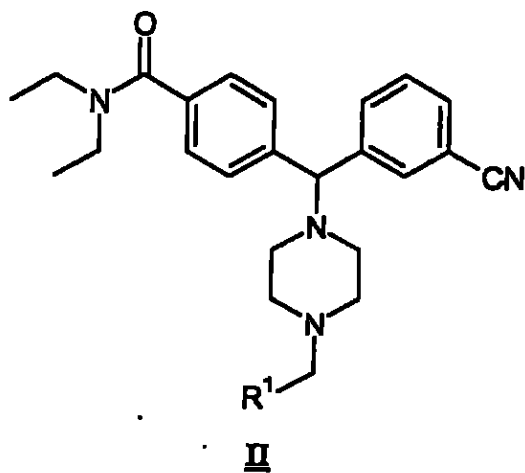
En particular, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para terapia, más en particular para terapia del dolor.

Además, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable empleado en cualquiera de las condiciones arriba mencionadas.

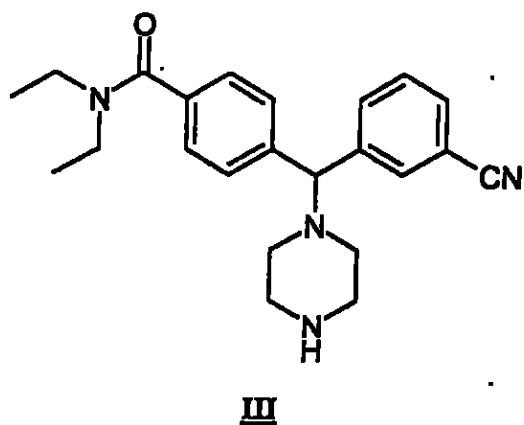
4X

En otro aspecto, la presente invención provee un método para preparar un compuesto de la Fórmula I.

En una realización, la invención provee un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula II:



que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula III:



con R¹-CHO para formar el compuesto de la Fórmula II,

en donde,

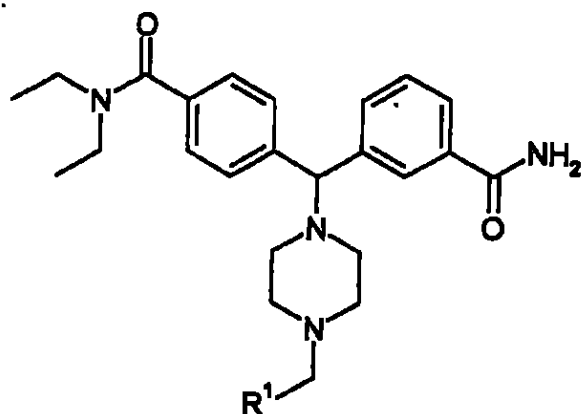
R¹ es un arilo, heteroarilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido.

En otra realización, la invención provee un proceso para preparar un compuesto de la fórmula IV

57

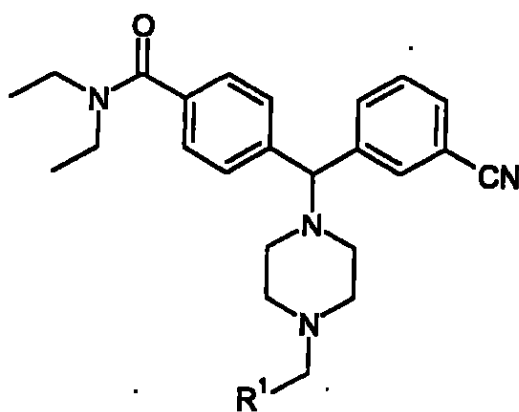
55

15



IV

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II,



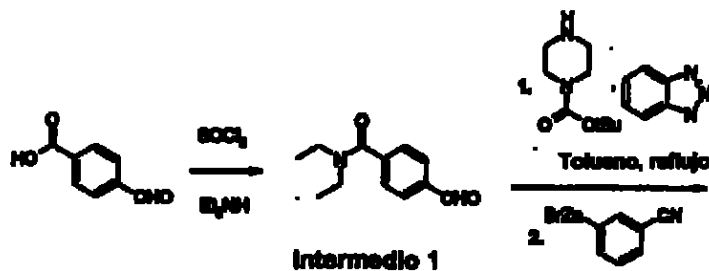
II

con un hidróxido de metal alcalino en un solvente no acuoso para formar el compuesto de la Fórmula IV:

en donde:

R¹ es un arilo, heteroarilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido.

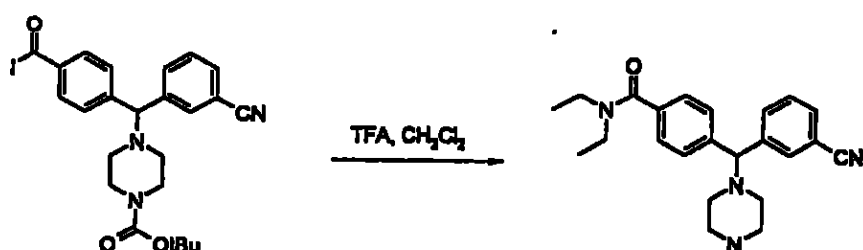
En particular, los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con las rutas sintéticas de los Esquemas 1 y 2.



58

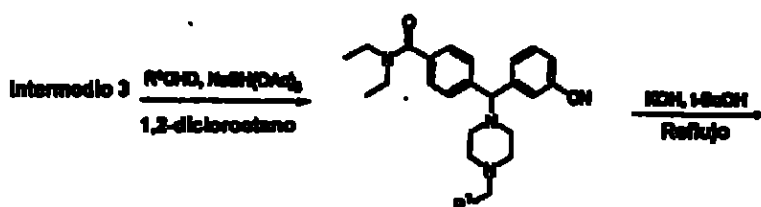
56

Intermedio 1

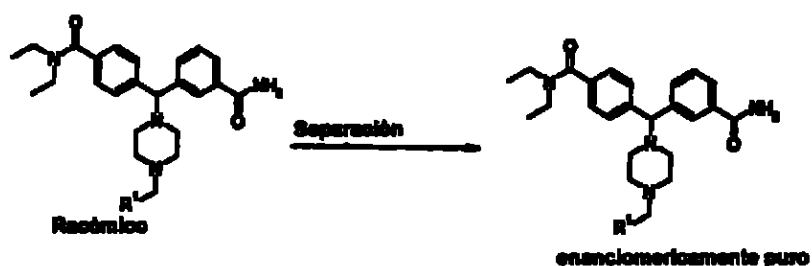


Intermedio 2

Intermedio 3



intermedio 4a: R1=fenilo
intermedio 4b: R1 = 2-furilo



Compuesto 1: R¹=fenilo
isómero
Compuesto 2: R¹= 2-furilo
isómero
Isómero;
isómero

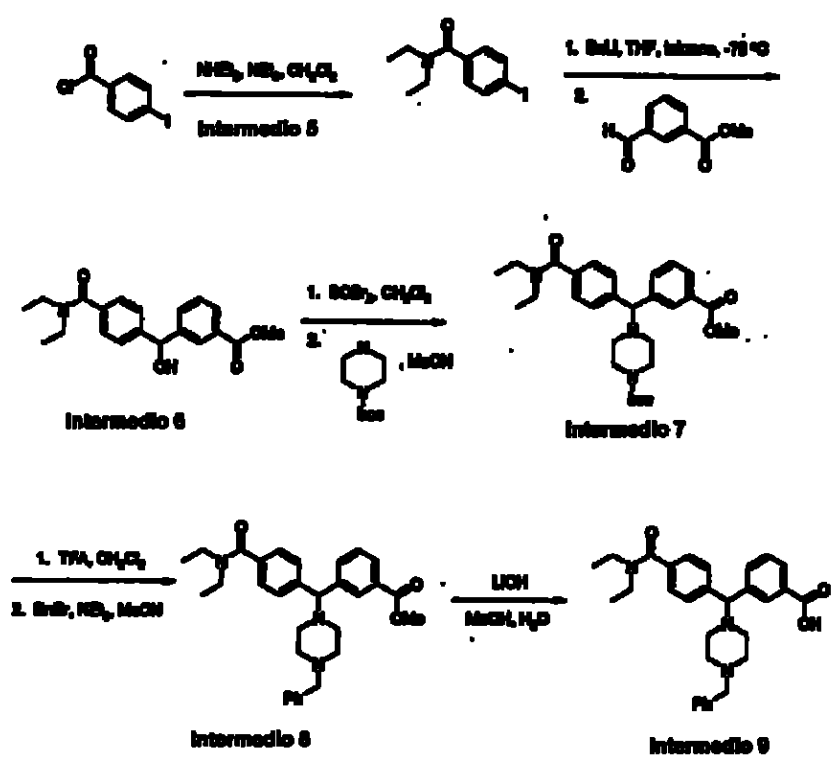
Compuesto 1 a: R¹=fenilo: (-)
Compuesto 1b: R¹=fenilo: (+)
Compuesto 2 a: R¹=2-furilo; (-)
Compuesto 2b: R¹=2-furilo; (+)

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con las rutas sintéticas de los Esquemas 3 y 4.

57

57

Esquema 3



Esquema 4



Intermedio 9

Compuesto 1: $\text{R}^2 = \text{H}$
Compuesto 3: $\text{R}^2 = \text{CH}_3$

60

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Los compuestos de la invención se encuentran activos hacia los receptores δ en animales de sangre caliente, por ej: seres humanos. En particular, se encuentra que los compuestos de la invención son efectivos ligandos del receptor δ . Estudios *in vitro*, *infra*, demuestran estas sorprendentes actividades, especialmente con respecto a la potencia y eficacia de agonistas según se demuestra en el estudio funcional del cerebro y/o el estudio funcional del receptor δ humano (bajo). Esta función puede relacionarse a actividad *in vivo* y puede no estar correlacionada linealmente con afinidad ligante. En estos estudios *in vitro*, a un compuesto se prueba su actividad hacia receptores δ y se obtiene IC_{50} para determinar la actividad selectiva de un compuesto particular hacia receptores δ . En el contexto actual, IC_{50} , se refiere generalmente a la concentración del compuesto a la cual se ha observado 50% de desplazamiento de un ligando del receptor δ radioactivo estándar.

Las actividades del compuesto hacia receptores k y μ también se miden en un estudio similar.

Modelo in vitro

Cultivo de células

Las células 293S humanas que expresan receptores humanos k , δ y μ clonados y resistencia a neomicina, son cultivadas en suspensión a 37°C y CO_2 al 5% en vasos agitadores que contengan DMEM libre de calcio, FBS al 10%, BCS al 5%, F-68 plurónico al 0,1% y 600 $\mu g/ml$ de geneticina.

Los cerebros de ratas son pesados y enjuagados en PBS helado (que contiene 2,5mM EDTA, a un pH de 7,4). Los cerebros son homogeneizados con un politrón durante 30 segundos (rata) en tamponador de lisis helado (50 mM Tris, pH 7,0, 2,5 mM EDTA, agregándole fluoruro de fenilmetilsulfonilo justo antes fr uso a 0,5 mM de un patrón de 0,5M en DMSO:etanol).

Preparación de la membrana

Las células son engranujadas y resuspendidas en tamponador de lisis (50 mM Tris, pH 7,0, 2,5 mM EDTA, agregándole PMSF justo ante de uso a 0,1 mM de 0,1M de patrón en etanol), incubadas en hielo durante 15 minutos, y luego homogeneizadas con politrón durante 30 segundos. La suspensión es girada a

1000g (max) durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante se reserva en hielo y los gránulos se resuspenden y giran como antes. Se combinan los sobrenadantes de ambas rotaciones y se giran a 46,000 (max) durante 30 minutos. Los gránulos son resuspendidos en tamponador Tris helado (50 mM Tris/Cl, pH 7,0) y se vuelven a girar. Los gránulos finales son resuspendidos en tamponador de membrana (50 mM Tris, 0,32 M sucrosa, pH 7,0). Alícuotas (1ml) en tubos de polipropileno son congeladas en hielo seco/etanol y se almacenan a -70°C hasta su uso. Las concentraciones de proteína son determinadas por un estudio Lowry modificado con dodecil sulfato sódico.

Estudios de unión

Las membranas son desheladas a 30°C, enfriadas en hielo, pasadas 3 veces a través de una aguja calibre 25 y diluidas en tamponador de unión (50 mM Tris, 3 mM de $MgCl_2$, 1mg/ml BSA (Sigma A-7888), pH 7,4, el cual es almacenado a 4°C luego de filtración por un filtro 0,22 m y al cual se le ha agregado 5µg/ml de aprotinina fresca, 10 µM de bestatina, 10 µM de diprotina A y ningún DTT). Alícuotas de 100 µl son agregadas a tubos de polipropileno helado de 12x75 que contienen 100 µl del correspondiente radioligando y 100 ul del compuesto de prueba en varias concentraciones. La unión total (TB) y la unión no específica (NS) se determinan en ausencia y presencia de 10 µM de naloxona, respectivamente. Los tubos son turbonados e incubados a 25°C durante 60-75 min. Luego de lo cual el contenido es filtrado rápidamente al vacío y lavado con aproximadamente 12 ml/tamponador de lavado en tubo helado (50 mM Tris, pH 7,0 mM $MgCl_2$) a través de filtros GF/B (Whatman) pre-remojado durante al menos 2 horas en polietileneimina al 0,1%. La radioactividad (dpm) retenida en los filtros es medida con un contador beta luego de remojar los filtros durante aproximadamente 12 horas en miniviales que contengan 6-7 ml de fluido de cintilación (centelleo). Si el estudio se hace en placas de 96 pozos, la filtración se hace en unifiltros remojados PEI de 96 puestos, los cuales son lavados con un tamponador de lavado 3 x 1 y secados en un horno a 55°C durante 2 horas. Las placas de filtro son contadas en un TopCount (Packard) luego de agregar 50 µl MS- de fluido de cintilación por pozo.

Estudios funcionales

La actividad agonista de los compuestos se mide determinando el grado al que el complejo receptor de los compuestos activa el enlace de GTP a proteínas G a las que se acoplan los receptores. En el estudio de unión GTP, GTP[γ] es

60

combinado con los compuestos de prueba y membranas a partir de células HEK-293S que expresan receptores opioides humanos clonados o a partir de Orebro homogenizado de rata y ratón. Los agonistas estimulan el enlace $GT[\gamma]^{35}$ en estas membranas. Los valores EC_{50} y E_{max} de los compuestos se determinan a partir de curvas de respuesta de dosis. Los desplazamientos a la derecha de la curva de respuesta de dosis por el naltrindol antagonista delta se hacen para verificar que la actividad agonista sea mediada a través de receptores delta. Para estudios funcionales del receptor δ humano, EC_{50} (bajo) se mide cuando los receptores δ humanos empleados en el estudio se expresaron a niveles más bajos en comparación con los que se usaron para determinar los valores EC_{50} (alto). Los valores E_{max} se determinaron en relación con el agonista δ estándar SNC80, es decir, arriba de 100% es un compuesto que tiene una mejor eficacia que SNC80.

Procedimiento para GTP de cerebro de rata

Las membranas de cerebro de rata son desheladas a 37°C, se pasan 3 veces a través de una aguja roma calibre 25 y se diluyen en el enlace $GTP\gamma S$ (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM $MgCl_2$, pH 7,4, se le agrega: 1 mM DTT, BSA al 0,1% fresco). Finalmente a 120 μl de GDP se le agregan las diluciones de las membranas. Los valores EC_{50} y E_{max} de los compuestos se evalúan a partir de las curvas de respuesta de dosis de 10 puntos en 300 μl con la cantidad indicada de proteína de membrana (20 μg /pozo) y 100000-130000 dpm de $GTP\gamma 35S$ por pozo (0,11-0,14 nM). El enlace estimulado, basal y maximal se determina en ausencia y presencia de 3 μM SNC-80.

Análisis de datos

El enlace específico (SB) se calculó como TB-NS y el SB en presencia de varios compuestos de prueba se expresó como porcentaje de SB de control. Los valores IC_{50} y el coeficiente Hill (n_H) para ligandos en el desplazamiento del radioligando ligado específicamente se calcularon de ploteos logia o programas de ajuste de curva tales como Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot o ReceptorFit. Los valores K_i se calcularon a partir de la ecuación Cheng-Prusoff. Promedio $\pm$ S.E.M. los valores IC_{50} , K_i y n_H se reportaron para ligandos probados en al menos tres curvas de desplazamiento. La actividad biológica de los compuestos de la presente invención se indica en las Tablas 1 y 2.

63

Tabla 1

Ex #	δ Humano (nM)			κ Humano	μ Humano	CEREBRO DE RATA (nM)	
	IC ₅₀	EC ₅₀ (alto)	%E _{max} (alto)			EC ₅₀	%E _{max}
1 a	0,26	0,29	101	112	7,7	0,2	170

Tabla 2

Ex #	δ Humano (nM)			κ Humano	μ Humano
	IC ₅₀	EC ₅₀ (bajo)	%E _{max} (bajo)		
1b, 2a, 2b, 3a y 3b	0,14-3,73	0,5-83	91-104	396>10000	45-1718

Experimentos de Saturación del receptor

Los valores K δ del radioligando se determinan haciendo pruebas de enlace en las membranas celulares con los radioligandos apropiados a concentraciones entre 0,2 y 5 veces el K δ estimado (hasta 10 veces si son factibles las cantidades del radioligando requerido). El enlace del radioligando específico se expresa como pmole/mg de proteína de membrana. Los valores K δ y B_{max} de experimentos individuales se obtienen de ajustes no lineales de (B) enlazado específicamente vs radioligando nM libre (F) del individuo de acuerdo con un modelo de un sitio.

Determinación de mecano-alodinia utilizando la prueba Von Frey

La prueba se hace entre las 08:00 y las 16:00 horas utilizando el método que describe Chaplan y otros (1994). Se colocan ratas en jaulas Plexiglass encima de la parte inferior de una malla de alambre que permita acceso a la pata y se dejan habitar durante 10-15 minutos. El área probada es la parte media plantar de la pata trasera, evitando los cojinetes menos sensibles. La pata se toca con una serie de pelos Von Frey 8 con rigidez logarítmicamente incremental (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51 y 15,14 gramos; Stoelting, III. EE.UU.) El pelo von Frey se aplica desde debajo del piso de la malla perpendicular a la superficie plantar con suficiente fuerza para causar una leve comba contra la pata y se sostiene durante aproximadamente 6 a 8 segundos. Se observa una respuesta positiva si la pata es retirada abruptamente. Un retroceso inmediato cuando se

retire el pelo también se considera una respuesta positiva. Ambulación se considera una respuesta ambigua y en tal caso, se repite el estímulo.

Protocolo de Prueba

Los animales se prueban el día post-operativo 1 en el grupo tratado con FCA. El umbral de retiro del 50% se determina utilizando el método arriba-debajo de Dixon (1980). La prueba comienza con 2,04 g de pelo, en el medio de la serie. Los estímulos siempre se presentan de modo consecutivo, bien sea ascendente o descendente. En ausencia de una respuesta de retiro de la pata al pelo seleccionado inicialmente, se presenta un estímulo más fuerte; en caso de retiro de la pata, se escoge el siguiente estímulo más débil. El cálculo de umbral óptimo por este método requiere 6 respuestas en la vecindad inmediata del umbral de 50%, y el conteo de estas 6 respuestas comienza cuando ocurre el primer cambio en la respuesta, por ej: cuando se cruza el umbral por primera vez. En casos en los que los umbrales caen fuera del rango del estímulo, se asignan respectivamente valores de 15,14 (sensibilidad normal) o 0,41 (alodílica maximal). El patrón resultante de respuestas positivas y negativas es tabulado utilizando la convención X=no retiro; O=retiro; y el umbral de retiro de 50% es interpolado utilizando la siguiente fórmula:

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

Donde Xf = valor del último pelo von Frey utilizado (unidades de registro); k=valor tabular (Chaplan y otros (1994)) para el patrón de respuestas positivas/negativas; y δ = diferencia media entre estímulos (unidades de registro). Aquí, $\delta = 0,224$.

Los umbrales Von Frey son convertidos a porcentaje del efecto máximo posible (% MPE) según Chaplan y otros, 1994. La siguiente ecuación se utiliza para calcular %MPE:

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

Administración de la sustancia de prueba

Las ratas son inyectadas (por vía subcutánea, intraperitoneal, intravenosa u oral) con una sustancia de prueba antes de la prueba von Frey; el tiempo entre administración del compuesto de prueba y la prueba Frey varía según la naturaleza del compuesto de prueba.

Prueba de *Writhing* (retorcimiento)

Ácido acético causará contracciones abdominales cuando es administrado intraperitonealmente en ratones. Los ratones extenderán su cuerpo en un patrón típico. Cuando se les administra drogas analgésicas, este movimiento se observa con menor frecuencia y se selecciona la droga como un buen candidato potencial.

Un reflejo completo y típico de retorcimiento se considera solo cuando los siguientes elementos están presentes: el animal no está en movimiento, la parte baja de la espalda está levemente deprimida; se observa el aspecto plantar de ambas patas. En esta prueba, los compuestos de la presente invención demuestran inhibición considerable de respuestas de retorcimiento luego de administración oral de 1-100 $\mu\text{mol/kg}$.

(i) Preparación de las soluciones

Ácido acético (AcOH): se agrega 120 μL de ácido acético a 19,88 ml de agua destilada con el fin de obtener un volumen final de 20 ml con una concentración final de AcOH al 0,6%. En seguida se mezcla (en vórtex) la solución y queda lista para inyección.

Compuesto (fármaco): Cada compuesto es preparado y disuelto en el vehículo más apropiado de acuerdo con procedimientos estándar.

(ii) Administración de las soluciones

Antes de la prueba, se administra el compuesto (fármaco) por vía oral, intraperitoneal (i.p.), subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v) a 10 ml/kg (teniendo en cuenta el promedio del peso del cuerpo del ratón) 20, 30 o 40 minutos (según la clase de compuesto y sus características). Cuando el compuesto es entregado centralmente: intraventricular (i.c.v.) o intratecalmente (i.t), se administra un volumen de 5 μL .

Inmediatamente antes de la pruebas, se administra AcOH intraperitonealmente (i.p.) en dos sitios a 10 ml/kg (teniendo en cuenta el promedio del peso del cuerpo del ratón).

(iii) Prueba

El animal (ratón) es observado durante 20 minutos y al final del experimento se compila el número de ocasiones observadas (reflejo *Writhing*) A los ratones se les mantiene en jaulas individuales "caja de zapatos" con cama de ocnctacto.

Normalmente se observa un total de 4 ratones al mismo tiempo: un control y tres dosis de droga.

Para la ansiedad e indicaciones parecidas a ansiedad, se ha establecido eficacia en la prueba de conflicto *séller-seifter* en la rata.

Para la indicación de trastorno gastrointestinal funcional, la eficacia puede establecerse en la prueba descrita por Coutinho SV y otros en *American Journal of Physiology – Gastrointestinal & Liver Physiology*. 282(2): G307-16, 2002 feb, en la rata.

PROTOCOLOS ADICIONALES DE PRUEBAS IN VIVO

Sujetos y alojamiento

Se alojan ratas macho Sprague Dawley (175-200 g) en grupos de 5 en una habitación con temperatura controlada (22°C, 40-70% de humedad, 12 horas luz/oscuridad) Los experimentos se hacen durante la fase de luz del ciclo. Los animales tienen alimento y agua *ad libitum* y son sacrificados inmediatamente luego de la adquisición de datos.

Muestra

La prueba del compuesto (droga) incluye grupos de ratas que no reciben ningún tratamiento y otras que son tratadas con *lipopolisacárido* (LPS) *E. coli*. Para el experimento tratado con LPS, se inyectan cuatro grupos con LPS, uno de los cuatro grupos es tratado con el vehículo mientras que a los otros tres grupos se les inyecta la droga y su vehículo. Se hace un segundo juego de experimentos donde participan cinco grupos de ratas, y ninguna recibe tratamiento con LPS. El grupo inicial no recibe compuesto (droga) ni vehículo; los otros cuatro grupos son tratados con el vehículo con o sin la droga. Estos experimentos se hacen para determinar los efectos ansiolíticos o sedantes de las drogas que puedan contribuir a una reducción en USV.

Administración de LPS

Antes del tratamiento se deja que las ratas se habitúen en el laboratorio experimental durante 15-20 minutos. La inflamación se induce mediante administración de LPS (endotoxina de serotipo de bacteria *E. coli* gram-negativo 0111:B4, Sigma). Se inyecta LPS (2,4µg) intracerebral-ventricularmente (i.c.v) en un volumen de 10µl utilizando técnicas quirúrgicas estereotáxicas estándar bajo anestesia con isoflurano. Se empuja hacia el rostro la piel entre las orejas y se

65

hace una incisión longitudinal de aproximadamente 1cm para exponer la superficie del cráneo. El sitio de la perforación es determinado por las coordenadas: 0,8 mm posterior al bregma, 1,5 mm lateral (izquierda) al lambda (sutura sagital) y 5 mm por debajo de la superficie del cráneo (vertical) en el ventrículo lateral. Se inyecta LPS con una aguja estéril de acero inoxidable (26-G 3/8) de 5 mm de largo conectada a una jeringa Hamilton de 100- μ l por tubo de polietileno (PE20; 10-15 cm). Se coloca un tapón de 4mm hecho de una aguja cortada (20-G) y se asegura a la aguja 26-G con goma de silicona para crear la profundidad deseada de 5mm.

Luego de inyectar LPS, se deja allí la aguja por otros 10 segundos para permitir la difusión del compuesto, y luego se retira. Se cierra la incisión y se devuelve la rata a su jaula original y se deja descansar por un mínimo de 3,5 horas antes de la prueba.

Configuración experimental para estimulación de soplo de aire

Las ratas permanecen en el laboratorio experimental luego de inyección con LPS y administración del compuesto (droga). En el momento de la prueba, se retiran todas las ratas y se colocan fuera del laboratorio. Una por una es llevada al laboratorio y colocada en una caja transparente (9x9x18 cm) que luego es colocada en un cubículo ventilado atenuador de sonido que mide 62(ancho) x 35(profundidad) x 46(altura) cm (BRS/LVE. Div. Tech.Serv. Inc.) La entrega de soplos de aire a través de una boquilla de salida de aire de 0,32 cm es controlada por un sistema (AirStim, San Diego Instruments) capaz de entregar soplos de aire de duración fija (0,2 seg) e intensidad fija con una frecuencia de 1 soplo por 10 segundos. Se administra un máximo de 10 soplos, o hasta que comience la vocalización, lo que ocurra primero. El primer soplo de aire marca el comienzo del registro.

Configuración experimental para registro de sonido

Las vocalizaciones son registradas durante 10 minutos utilizando micrófonos (sonido y vibraciones G.R.A.S. Vedbaek, Dinamarca) colocados dentro de cada cubículo y controlados por software LMS (LMS CADA-X- 3,5B, Data Acquisition Monitor, Troy, Michigan). El mismo software (LMS CADA-X- 3.5B, Time Data Processing Monitor y UPA (User Programming Analysis)) registran las frecuencias entre 0 y 32000Hz, las almacenan y las analizan.

66

Compuestos (droga)

A todos los compuestos (drogas) se les ajusta el pH entre 6,5 y 7,5 y se administran a un volumen de 4 ml/kg. Luego de la administración del compuesto (droga), los animales son regresados a sus jaulas originales hasta el momento de la prueba.

Análisis

El registro se corre a través de una serie de análisis estadísticos y Fourier para filtrar (entre 20-24 kHz) y calcular los parámetros de interés. Los datos son expresados como el $\pm$ SEM medio. El significado estadístico se evalúa utilizando la prueba T para comparación entre las ratas iniciales y las ratas tratadas con LPS y ANOVA de una vía seguida por la prueba de comparación múltiple de Dunnet (post-hoc) para eficiencia de la droga. Una diferencia entre grupos se considera significativa con un valor p mínimo de $\leq 0,05$. Los experimentos se repitan dos veces como mínimo.

EJEMPLOS

Ahora describiremos la invención en más detalle por medio de los siguientes Ejemplos que describen métodos por los cuales se pueden preparar, purificar, analizar y probar biológicamente los compuestos de la presente invención y los cuales no deben interpretarse como limitantes de la invención.

INTERMEDIO 1: *N,N*-Dietil-4-formilbenzamida

A una suspensión de 4-carboxibenzaldehído (30 g, 0,2 moles) en 100 ml de tolueno se le agregó SOCl_2 (97 ml, 1,3 moles) a 60°C. La reacción se calentó hasta que cesó la evolución de gas seguida por evaporación hasta sequedad con tolueno (3 x 50 mL). Esto produjo un residuo el cual se disolvió en CH_2Cl_2 (200mL). A esta solución, enfriada en un baño de hielo con agitación, se le agregó dietilamina (50 mL). Se siguió agitando durante 1 hora y luego la mezcla se calentó a reflujo por otra hora. Luego de enfriar, a mezcla se lavó sucesivamente con H_2O 2 N HCl, H_2O y luego 2 N NaOH y finalmente con H_2O . La solución se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad produciendo 41 g de aceite. La destilación entre 140-150°C/1,5 torr dio 36,9 g 90% del INTERMEDIO 1.

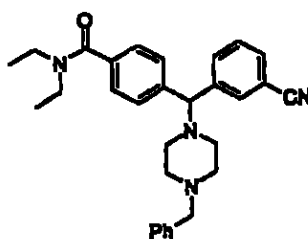
INTERMEDIO 2: ácido 1-piperazincarboxílico, 4-[(3-clanofenilo)[4-[(dietilamino)carbonil]fenilo]metilo]-, 1,1-dimetiletíl ester

A un vaso seco que contenía *N,N*-dietil-4-formil-benzamida (INTERMEDIO 1) (1,60 g, 1 eq), benzotriazol (929 mg, 1 eq) y ácido 1-piperazincarboxílico, 1,1-dimetil éster (1,45 g 1 eq) se agregó tolueno seco (50 mL) y la reacción se calentó a reflujo retirando el agua. Luego de 3,5 horas la reacción se enfrió y se concentró a aproximadamente 5 mL. La solución se diluyó con tetrahidrofurano (5 mL) y se agregó lentamente a un vaso que contenía yoduro de 3-cianofenilzin (0,37 solución en tetrahidrofurano, 42 mL, 2eq). La reacción se calentó a 50°C durante 20 horas y luego se enfrió y se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL). Luego de 10 minutos, la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (*flash*), eluyendo metanol al 3% en diclorometano para dar el INTERMEDIO 2 como un aceite amarillo (2,120 g).

INTERMEDIO 3: 4-[(3-cianofenil)-1-piperazilmetil]-*N,N*-dietil-benzamida

A una solución del INTERMEDIO 2 (2,120 g) en diclorometano (40 mL) se agregó ácido acético (6,5 mL, 15 eq). Luego de 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se extinguió con solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 40 mL) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (*flash*), eluyendo metanol al 10% a 20% en diclorometano para dar el INTERMEDIO 3 como una espuma incolora (1,113g 39% en 3 pasos).

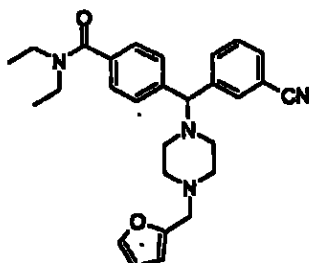
INTERMEDIO 4a: 3-[(4-[(dietilamino)carbonil]fenil)(4-benzil-piperazin-1-il)metil]benzonitrilo



A una solución del INTERMEDIO 3 (606 mg) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se agregó benzaldehído (220 µL, 1,3 eq) y triacetoxiborohidruro sódico (480 mg, 1,4 eq). Luego de 3 días, la reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 25 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía

instantánea (*flash*), eluyendo metanol al 5% en diclorometano para dar el **INTERMEDIO 4a** como una espuma incolora (428 mg, 57%).

INTERMEDIO 4b: 3-((4-[diethylamino]carbonyl]fenil)[4-(2-furilmetil)-piperazin-1-il]metil}benzonitrilo



A una solución del **INTERMEDIO 3** (567mg) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se agregó 2-furaldehído (160µL, 1,3 eq) y triacetoxiborohidruro sódico (450 mg, 1,4eq). Luego de 3 días, la reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó y saturó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 25 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (*flash*), eluyendo metanol al 5% en diclorometano para dar el **INTERMEDIO 4b** como una espuma incolora (367 mg, 53%).

INTERMEDIO 5: 4-Yodo-N,N-diethylbenzamida

A una mezcla de cloruro de 4-yodo-benzolillo (75 g) en 500 mL de CH_2Cl_2 se agregó una mezcla de Et_3N (50 mL) y Et_2NH (100 mL) a 0°C. Luego de la adición, la mezcla de reacción que resultó se calentó a temperatura ambiente en 1 hora y luego se lavó con cloruro de amonio saturado. El extracto orgánico se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó a partir de hexanos calientes para dar 80 g del **INTERMEDIO 5**.

INTERMEDIO 6: 3-[[4-[(diethylamino)carbonyl]fenil]hidroximetil]-ácido benzóico, metil éster

El **INTERMEDIO 5** (2,8 g 9,0 mmol) se disolvió en THF (100 mL) y se enfrió a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. En seguida se agregó n-BuLi (8,4 mL, 1,07 M solución en hexano, 9,0 mmol) por goteo durante 10 minutos a 65-78°C. La solución se canuló en 3-carbometoxibenzaldehído (1,49 g, 9,1 mol) en tolueno/THF

(aprox. 1:1, 50mL a 78°C. Luego de 30 minutos se agregó NH₄Cl (ac). Luego de concentración al vacío, extracción con EtOAc/agua, secado en MgSO₄ y evaporación de la fase orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en sílice (0 – 75% EtOAc/heptano) para dar el **INTERMEDIO 6** (1,5 g, 49%).

INTERMEDIO 7: ácido 1-piperazincarboxílico, 4-[[4-[(dietilamino) carbonil]fenil][3-metoxycarbonil]fenil]metil]-, 1,1-dimetiletil éster

A una solución del **INTERMEDIO 6** (1,5g, 4,4 mmol) en diclorometano (25 mL) se agregó bromuro de tionilo (0,36 mL, 4,6 mmol). Luego de una hora a temperatura ambiente, la reacción se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se lavó con diclorometano (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron.

El bromuro de benzilo se disolvió en acetonitrilo (35 mL) y se agregó piperazina N-Boc (0,9 g, 4,8 mmol) y trietilamina (0,67 mL, 4,8 mmol). Luego de calentar la reacción durante 1 hora a 65°C, la reacción se enfrió, se lavó con cloruro de amonio saturado/acetato etílico y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron en NaSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (*flash*) para dar el **INTERMEDIO 7** (2,04g, 91%).

INTERMEDIO 8: 3-[[4-[(dietilamino)carbonil]fenil][4-(fenilmetil)-1-piperazini], metil]-ácido benzóico, metil éster

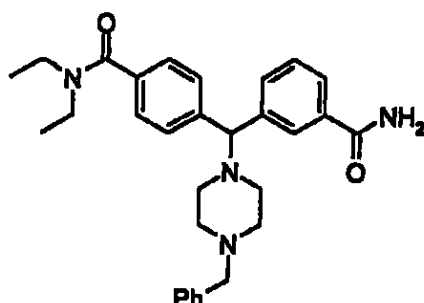
A una solución del **INTERMEDIO 7** (2,0g, 3,9 mmol) en diclorometano (30 mL) se agregó ácido trifluoroacético (15 mL). Luego de 10 minutos la reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. El extracto orgánico se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró.

El residuo se disolvió en acetonitrilo (25 mL) y se agregó bromuro de bencilo (475 µL, 4,0 mmol) y trietilamina (550 µL, 4,0 mol). Luego de una hora a temperatura ambiente, la reacción se concentró, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el **INTERMEDIO 8** (1,66g, 85%).

INTERMEDIO 9: 3-[[4-[(diethylamino)carbonil]fenil][4-(fenilmetil)-1-piperazinil]metil]-ácido benzóico

A una solución del INTERMEDIO 8 (1,66g, 3,3 mmol) en metanol (15 mL) y agua (5 mL) se agregó hidróxido de litio (0,69g, 16,5 mmol). Luego de 5 horas a temperatura ambiente, se retiró y se precipitó el INTERMEDIO 9 de la solución acuosa mediante la adición de 2M de ácido clorhídrico.

COMPUESTO 1, 1a y 1b: 3-[[4-[(diethylamino)carbonil]fenil](4-benzil-piperazin-1-il)metil]benzamida



Compuesto 1: Racémico

Compuesto 1 a: (-) isómero

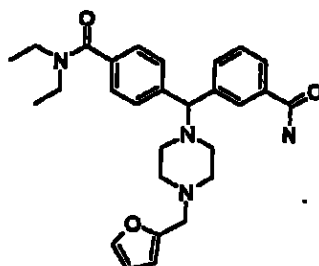
Compuesto 1b: (+) isómero

A una solución del INTERMEDIO 4a (428 mg) en *tert*-butanol (10 mL) se agregó hidróxido de potasio triturado (129 mg, 2,5 eq) y la reacción se calentó a reflujo. Luego de 90 minutos, la reacción se enfrió y se diluyó con diclorometano (40 mL). La reacción se lavó con agua (30 mL) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se neutralizó con 2 N de ácido clorhídrico y se lavó con diclorometano (2x25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (*flash*), eluyendo metanol al 3% en diclorometano para dar el COMPUESTO 1 como una espuma incolora (374,5 mg, 84%). ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,06 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J=6,8$ Hz, 3H), 3,15-3,40 (m, 6H), 3,545-3,54 (m, 2H), 3,57-3,67 (m, 4H), 4,44 (s, 2H), 5,39 (br s, 1H), 7,40 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,43-7,59 m, 6H), 7,82 (d, $J=7,8$ Hz, 3H), 7,93 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H).

Para el COMPUESTO 1a, Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; Se encontró: C, 58,93; H, 6,65; N, 8,82. $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2 \times 3,2\text{HCl} \times 0,6\text{H}_2\text{O}$ tiene C, 58,87; H, 6,65; N, 9,15%.

Para el COMPUESTO 1b, Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; Se encontró: C, 58,88; H, 6,68; N, 8,94. $C_{30}H_{38}N_4O_2 \times 3,2HCl \times 0,8H_2O$ tiene C, 58,87; H, 6,70; N, 9,15%.

COMPUESTOS 2, 2a y 2b: 3{[(4-dietilamino)carbonil]fenil}[4-(2-furilmetil)-piperazin-1-il]metil}benzamida



Compuesto 2: racémico
Compuesto 2 a: (-) isómero
Compuesto 2b: (+) isómero

A una solución del INTERMEDIO 4b (365 mg) en *tert*-butanol (10 mL) se agregó hidróxido de potasio triturado (112 mg, 2,5 eq) y la reacción se calentó a reflujo. Luego de 90 minutos, la reacción se enfrió y se diluyó con diclorometano (40 mL). La reacción se lavó con agua (30 mL) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se neutralizó con 2 N de ácido clorhídrico y se lavó con diclorometano (2x25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (*flash*) para dar el COMPUESTO racémico como una espuma incolora. ^1H NMR (amina libre) (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,09 (br s, 3H), 1,20 br s, 3H, 2,47 (m, 8H), 3,23 (br s, 2H), 3,52 (br s, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 6,10 (br s, 1H), 6,19 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,30 (m, 1H), 7,27 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,41 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,84 (s, 1H).

El COMPUESTO 2 se separó por HPLC quiral para dar los COMPUESTOS 2 a y 2b, utilizando una columna AD quiral con isopropanol al 30% hexanos al 70% como eluyente; tiempo de retención: 9,9 minutos y 12,9 minutos para los COMPUESTOS 2a y 2b, respectivamente.

Para el COMPUESTO 2a, Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; Se encontró: C, 56,79; H, 6,65; N, 9,60. $C_{28}H_{34}N_4O_3 \times 2,6HCl \times 1,3H_2O$ tiene C, 56,73; H, 6,67; N, 9,45%.

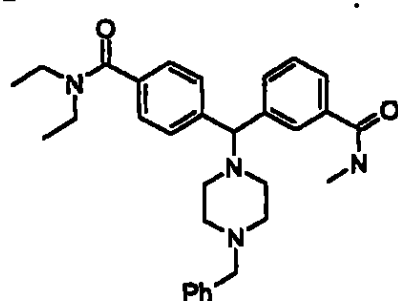
72

Para el COMPUESTO 2b Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; Se encontró: C, 57,86; H, 6,54; N, 9,56. $C_{28}H_{34}N_4O_3 \times 0,7 \text{ HCl} \times 3,1H_2O$ tiene C, 57,86; H, 6,76; N, 9,18%.

SÍNTESIS ALTERNATIVA DEL COMPUESTO 1

A una solución del INTERMEDIO 9 (100mg, 0,21 mmol) en diclorometano (3 mL) a -20°C se agregó cloroformato de Isobutilo (41 μL , 0,31 mol) y trietilamina (43 μL , 0,31 mmol). Luego de 10 minutos se agregó una solución de amonio en diclorometano (1,5M 4,5 mL, 3 mol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar el COMPUESTO 1.

COMPUESTOS 3, 3a y 3b: 3-[[4-[(diethylamino)carbonyl]fenil][4-(fenilmetil)-1-piperazini]metil]-N-metil-benzamida



Compuesto 3: racémico
Compuesto 3a : (-) isómero
Compuesto 3b: (+) isómero

A una solución del INTERMEDIO 9 (0,120 mg, 0,25 mmol) en 2 ml de DMF se agregó HATU (0,132 mg, 035 mmol) y diisopropiletilamina (173 μL , 0,99 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos, luego de los cuales se agregó (250 μL , 0,50 mmol) de 2N HNCH_3 en MeOH y se continuó agitando durante la noche. La reacción se concentró y se dividió entre una solución saturada de NaHCO_3 y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 5 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el COMPUESTO 3. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 1,07 (m, 3H), 1,21 (m, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 7,33 (d,

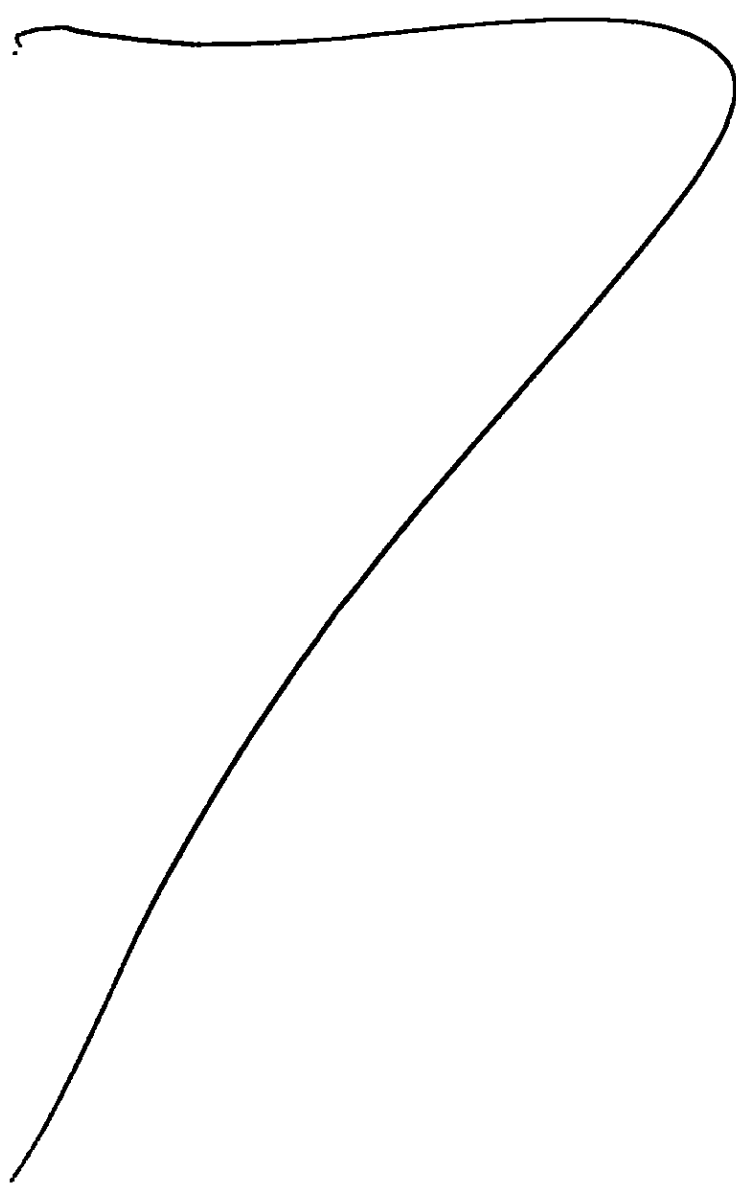
75

J=8,2Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,56 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,93 (m, 1H).

El COMPUESTO 3 se separó por HPLC quiral para dar los COMPUESTOS 3a y 3b, utilizando una columna Chiralpak AD con isopropanol al 35%, Hexano al 65% como eluyente; tiempo de retención: 7,1 y 17,3 minutos para los COMPUESTOS 3a y 3b, respectivamente.

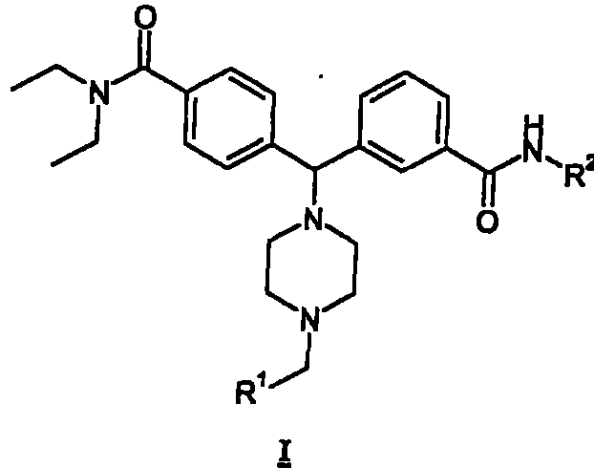
Para el COMPUESTO 3a, Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%; Se encontró: C, 59,20; H, 5,94; N, 8,26. $C_{31}H_{38}N_4O_2 \times 1,6 C_2HO_2F_3 \times 0,7 H_2O$ tiene C, 59,21; H, 5,96; N, 8.08%.

Para el COMPUESTO 3b, Pureza (HPLC): > 97%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 97%; Se encontró: C, 59,73; H, 5,91; N, 8,32. $C_{31}H_{38}N_4O_2 \times 1,6 C_2HO_2F_3 \times 0,4 H_2O$ tiene C, 59,68; H, 5,92; N, 8.14%.



REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la Fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, o mezclas de lo mismo:



en donde,

R^1 es un arilo, heteroarilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido; y

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} sustituido opcionalmente, arilo C_{6-12} sustituido opcionalmente, o heterociclilo C_{2-12} sustituido opcionalmente.

2. Un compuesto según la reivindicación 1,

en donde R^1 es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo; y N-óxido-piridilo, sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, NO_2 , $-CF_3$, alcoxi C_{1-6} , cloro, fluoro, bromo y yodo; y

R^2 es hidrógeno o metilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1,

en donde R^1 es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; pirrolilo y tiazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, $-NO_2$, $-CF_3$, alcoxi C_{1-6} , cloro, fluoro, bromo y yodo; y

R^2 es hidrógeno o metilo.

75

4. Un compuesto según la reivindicación 1,

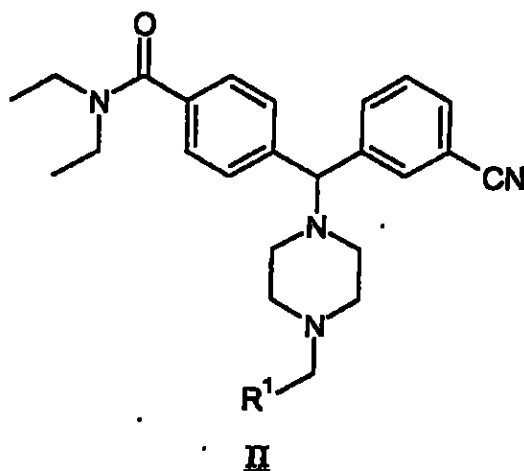
en donde R^1 es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; pirrolilo; y tiazilo; y

 R^2 es hidrógeno o metilo.
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado de:

3-[(4-[(dietilamino)carbonil]fenil)(4-benzil-piperazin-1-il)metil]benzamida;

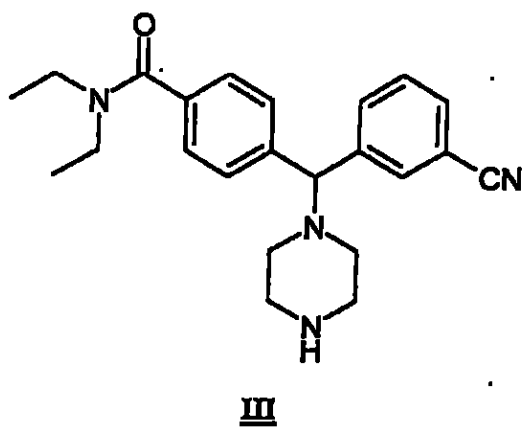
3-[(4-[(dietilamino)carbonil]fenil)[4-(2-furilmetil)-piperazin-1-il]metil]benzamida;

3-[[4-[(dietilamino)carbonil]fenil][4-(fenilmetil)-1-piperazini]metil]-N-metil-benzamida; enantiómeros de lo mismo; y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso como medicamento.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula II,



que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula III:

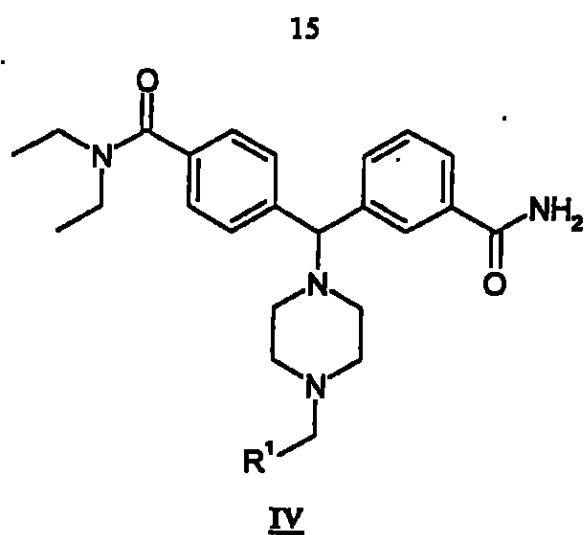
78



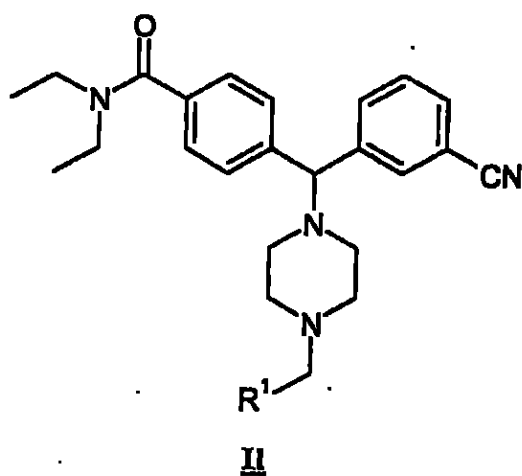
con R^1 -CHO para formar el compuesto de la Fórmula II,
 en donde,

R^1 es un arilo, heteroarilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido.

9. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula IV,



que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II,



77

con un hidróxido de metal alcalino en un solvente no acuoso para formar el compuesto de la Fórmula IV:

en donde:

R¹ es un arilo, heteroarilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido.

7

80

8178

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 85042918 89000000
Folios: 88
Fecha (UND): 2005-05-04 17:22:23
Tramite: 011 PCT-PATENT 373 FASE PACT 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 43
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ 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 ☐

Chudra M Neva
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@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB

Oficio, N° 13032

ASUNTO:	Radicación N°	05-42918
	Solicitud internacional	PCT/SE2003/001703
	Fecha inicio fase nacional	07/06/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

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

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 17 JUN 2005

202027