

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 06-128357- -00002-0000

Dep 2020 NUECREACIONI  
Eve 378 FASENACIONALI  
Folios 3

Ref.: Expediente Nº. 06-128.357

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "ANTAGONISTAS NK1"

Solicitante: SCHERING CORPORATION

**SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN**  
**EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 583**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina. Adjunto recibo por el monto de \$420.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 44372 del año 2007.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE  
C.C. 79.782.747 de Bogotá  
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$420.000 pesos  
Sustitución

LMB/P2006/000279 080207

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_

J

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 06-128357- -00002-0000

Dep 2020 NUECREACIONE  
Eve 378 FASENACIONALI  
Folios 3

Ref.: Expediente Nº. 06-128.357

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "ANTAGONISTAS NK1"

Solicitante: SCHERING CORPORATION

**SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN**  
**EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 583**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina. Adjunto recibo por el monto de \$420.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 44372 del año 2007.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE  
C.C. 79.782.747 de Bogotá  
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$420.000 pesos  
Sustitución

LMB/P2006/000279 080207

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 11,164  
FECHA : FEBRERO 11 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



05-143357-00002-0000

ASOCIACIONES  
SIN FINES DE GANANCIA

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE    | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|----------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| OLARTE RAISBEK | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 1483388  | 11/02/2008 | 5,606,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN | 420,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                              | \$ 420,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

**Ref.: Expediente N°. 06-128.357**

**Solicitud de Patente de Invención Titulada: "ANTAGONISTAS NK1"**

**Solicitante: SCHERING CORPORATION**

**SUSTITUCIÓN DE PODER**

**J. IAN RAISBECK LLINAS**, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor **CARLOS R. OLARTE**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 74.295 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK

C.C. No. 79.376.996 de Bogotá

T.P. 135.799 del C. S. de la J.

b

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

**Ref.: Expediente N°. 06-128.357**

**Solicitud de Patente de Invención Titulada: "ANTAGONISTAS NK1"**

**Solicitante: SCHERING CORPORATION**

**SUSTITUCIÓN DE PODER**

**J. IAN RAISBECK LLINAS**, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor **CARLOS R. OLARTE**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 74.295 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK

C.C. No. 79.376.996 de Bogotá

T.P. 135.799 del C. S. de la J.

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-128357

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**  
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **583** DE  
FECHA **18 DE DICIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA  
LEY EXPIRA EL **14 DE MARZO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI \_\_\_\_\_ NO       X

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
26 June 2003 (26.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 03/051840 A1**

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: **C07D 211/60**,  
211/56, 471/10, 498/10, 401/04, 207/14, 403/04, 211/76,  
413/12, 211/42, 211/72, 491/10, 401/12, 513/10, 211/32,  
211/28, 401/14, 487/10, A61K 31/4025, 31/407, 31/438,  
31/445, A61P 11/00, 1/08, 25/06, 25/24

DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV,  
MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM.

(21) International Application Number: PCT/US02/40203

(22) International Filing Date:  
17 December 2002 (17.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/341,452 18 December 2001 (18.12.2001) US

(71) Applicant: **SCHERING CORPORATION** [US/US];  
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530  
(US).

(72) Inventors: **PALIWAL, Sunil**; 245 Spruce Mill Lane,  
Scotch Plains, NJ 07076 (US). **REICHARD, Gregory, A.**;  
1356 East Greenfield Court, Ann Arbor, MI 48108 (US).  
**WANG, Cheng**; 11 Lewis Avenue, Summit, NJ 07901  
(US). **XIAO, Dong**; 199 King George Road, Warren, NJ  
07059 (US). **TSUI, Hon-Chung**; 41 Cortland Drive, East  
Brunswick, NJ 08816 (US). **SHIH, Neng-Yang**; 1 Maple  
Drive, North Caldwell, NJ 07006 (US). **ARREDONDO,**  
**Juan, D.**; 63 Elm Street, Apt. B5, Montclair, NJ 07042  
(US). **WROBLESKI, Michelle, Laci**; 1507 South Branch  
Drive, Whitehouse Station, NJ 08889 (US). **PALANI,**  
**Anandan**; 25 Reinhart Way, Bridgewater, NJ 08807 (US).

(74) Agent: **MAGATTI, Anita, W.**; Schering Corporation,  
Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill  
Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ,

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

**Declarations under Rule 4.17:**

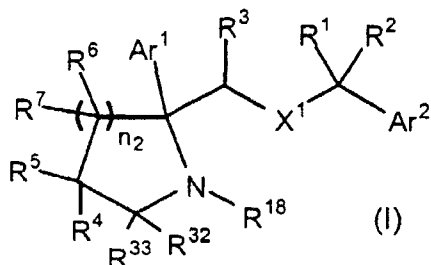
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted  
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,  
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,  
CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,  
GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LT,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

**Published:**

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: PYRROLIDINE AND PIPERIDINE DERIVATES AS NK1 ANTAGONISTS

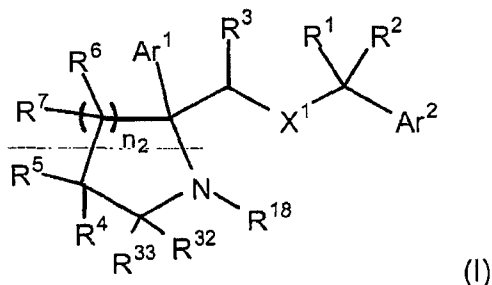


(57) Abstract: A NK<sub>1</sub> antagonist having the formula (I), wherein Ar<sup>2</sup><sub>1</sub> and Ar<sup>2</sup><sub>2</sub> are optionally substituted phenyl or heteroaryl, X<sup>1</sup><sub>1</sub> is an ether, thio or imino linkage, R<sup>2</sup><sub>4</sub> and R<sup>2</sup><sub>5</sub> are not both H or alkyl, and the remain-  
ing variables are as defined in the specification, useful for treating a number  
of disorders, including emesis, depression, anxiety and cough. Pharmaceuti-  
cal compositions. Methods of treatment and combinations with other agents  
are also disclosed.

WO 03/051840 A1

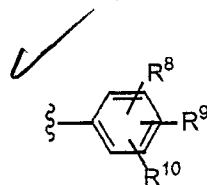
SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect of the invention, a compound is provided having the formula (I):



or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein

Ar<sup>1</sup> and Ar<sup>2</sup> are each independently selected from the group consisting of R<sup>17</sup>-heteroaryl and



X<sup>1</sup> is -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>34</sup>-, -N(COR<sup>12</sup>)- or -N(SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>)-;

when X<sup>1</sup> is -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(COR<sup>12</sup>)- or -N(SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>)-, then:

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently selected from the group consisting of H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl), C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> and -CF<sub>3</sub>; or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, together with the carbon atom to which they are both attached, form a chemically feasible C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> alkylene ring; or

when X<sup>1</sup> is -O-, -S- or -NR<sup>34</sup>-, then:

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently selected from the group consisting of H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl), C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> and -CF<sub>3</sub>; or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, together with the carbon atom to which they are both attached, form a chemically feasible C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> alkylene ring; or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, together with one another and the carbon atom to which they are both attached, form a C=O group;

R<sup>3</sup> is selected from the group consisting of H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl), C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> and -CF<sub>3</sub>;

each R<sup>6</sup> is independently selected from the group consisting of H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl and -OH;

each R<sup>7</sup> is independently selected from the group consisting of H and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl;

$n_2$  is 1 to 4;

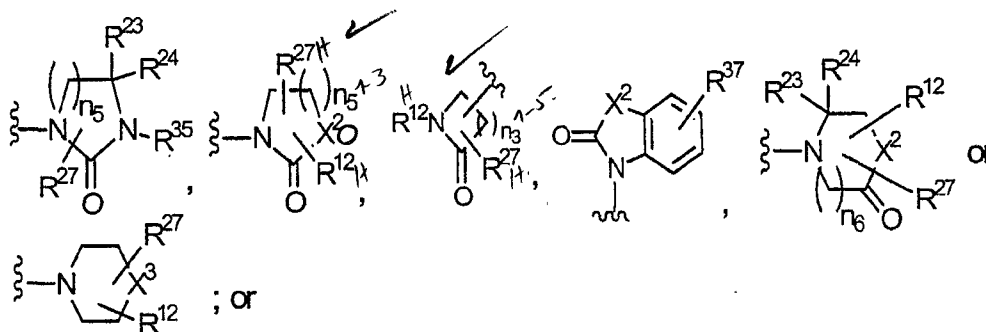
$R^4$  and  $R^5$  are each independently selected from the group consisting of

$-(CR^{28}R^{29})_{n_1}-G$ ,

where, *or, likewise*

$n_1$  is 0 to 5; and

$G$  is H,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-OH$ ,  $-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,  $-OCH_2F$ ,  $-OCHF_2$ ,  
 $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-O-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  $-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{12}SO_2R^{13}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{14}$ ,  $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ ,  
 $-NR^{12}(C(O)NR^{13}R^{14})$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-C_3-C_8 \text{ cycloalkyl}$ ,  $(R^{19})_r\text{-aryl}$ ,  
 $(R^{19})_r\text{-heteroaryl}$ ,  $-OC(O)R^{14}$ ,  $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(=NOR^{14})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  
 $-C(OR^{12})(R^{13})(R^{14})$ , heterocycloalkenyl optionally substituted by 1 to 4  
substituents independently selected from the group consisting of  $R^{30}$  and  $R^{31}$ ,



$R^4$  and  $R^5$  together are  $=O$ ,  $=NOR^{12}$ ; or

$R^4$  and  $R^5$ , together with the carbon atom to which they are both attached,  
form a chemically feasible 4- to 8-membered heterocycloalkyl or heterocycloalkenyl  
ring containing 1 to 3 groups independently selected from  $X^2$ , provided that at least  
one  $X^2$  is  $-NR^{35}$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$  or  $-SO_2-$ , the chemically feasible ring being  
optionally substituted with from 1 to 6 substituents independently selected from the  
group consisting of  $R^{30}$  and  $R^{31}$ ;

provided that  $R^4$  and  $R^5$  are not both selected from the group consisting of H,  
alkyl and cycloalkyl;

further provided that, when one of  $R^4$  and  $R^5$  is  $-OH$ , then the other one of  $R^4$   
and  $R^5$  is not alkyl or  $(R^{19})_r\text{-aryl}$ ;

$R^8$ ,  $R^9$  and  $R^{10}$  are each independently selected from the group consisting of  
H,  $C_1-C_6 \text{ alkyl}$ ,  $C_3-C_8 \text{ cycloalkyl}$ ,  $-OR^{12}$ , halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,

-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -COOR<sup>12</sup>, -CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>,  
 -OC(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -NR<sup>21</sup>COR<sup>12</sup>, -NR<sup>21</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -NR<sup>21</sup>CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>,  
 -NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -S(O)<sub>n6</sub>R<sup>15</sup>, (R<sup>19</sup>)<sub>r</sub>-aryl and (R<sup>19</sup>)<sub>r</sub>-heteroaryl;  
 R<sup>12</sup> is H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl;

5 R<sup>13</sup> and R<sup>14</sup> are each independently selected from the group consisting of H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, aryl and heteroaryl; or

R<sup>13</sup> and R<sup>14</sup>, together with the nitrogen atom to which they are both attached, form a chemically feasible 4- to 7-membered saturated or unsaturated ring that is  
 10 optionally substituted with -OR<sup>12</sup>, where one of the carbon atoms in the ring is optionally replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S- and -NR<sup>34</sup>-;

n<sub>6</sub> is 0, 1 or 2;

R<sup>15</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -CF<sub>3</sub> or -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

15 R<sup>18</sup> is H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl or -P(O)(OH)<sub>2</sub>;

each R<sup>19</sup> is a substituent on the aryl or heteroaryl ring to which it is attached, and is independently selected from the group consisting of H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -OH, halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>,  
 20 -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl), -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl), -COOR<sup>12</sup>, -CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -OC(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>COR<sup>12</sup>, -NR<sup>21</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>21</sup>CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> and -S(O)<sub>n6</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>21</sup> and R<sup>22</sup> are each independently selected from the group consisting of H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl and benzyl; or

25 R<sup>21</sup> and R<sup>22</sup>, together with the nitrogen atom to which they are both attached, form a chemically feasible 4- to 7-membered saturated or unsaturated ring, where one of the carbon atoms in the ring is optionally replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S- and -NR<sup>34</sup>-;

R<sup>23</sup> and R<sup>24</sup> are each independently selected from the group consisting of H and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl; or

R<sup>23</sup> and R<sup>24</sup>, together with the carbon atom to which they are both attached, form a C=O or cyclopropyl group;

R<sup>27</sup> is H, -OH or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl;

$R^{28}$  and  $R^{29}$  are each independently selected from the group consisting of H and C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl;

$R^{30}$  and  $R^{31}$  are each independently selected from the group consisting of H, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

5 or

$R^{30}$  and  $R^{31}$ , together with the carbon atom to which they are both attached, form =O, =S, a cyclopropyl ring or =NR<sup>36</sup>;

$R^{32}$  and  $R^{33}$  are each independently selected from the group consisting of H and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl;

10  $R^{34}$  is H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl or hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl;

$R^{35}$  is H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, allyl, hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, or -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sup>12</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>15</sup>;

15  $R^{36}$  is H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -NO<sub>2</sub>, -CN or OR<sup>12</sup>;

$R^{37}$  is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy and halogen;

r is 1 to 3;

20  $X^2$  is -NR<sup>35</sup>-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>- or -CR<sup>12</sup>F-;

$X^3$  is -NR<sup>34</sup>-, -N(CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)-, -N(CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>)-, -N(SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>)-, -N(COR<sup>12</sup>)-, -N(SO<sub>2</sub>NHR<sup>13</sup>)-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>- or -CR<sup>12</sup>F-;

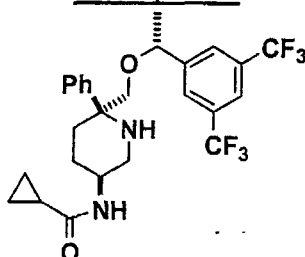
n<sub>3</sub> is 1 to 5; and

✓ n<sub>5</sub> is 1 to 3.

25 The invention comprises at least one compound having the formula (I), including any and all diastereomers, enantiomers, stereoisomers, regiostereomers, rotomers, tautomers and prodrugs of the compounds having the formula (I) and their corresponding salts, solvates (e.g., hydrates), esters, and the like. The compounds having the formula (I) can be useful for treating a variety of diseases, symptoms and physiological disorders, such as emesis, depression, anxiety and cough.

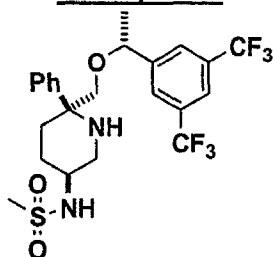
30

Another aspect of the invention comprises a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), alone or with another active agent, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient therefor. The inventive compounds

**Example 15**

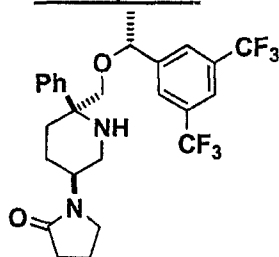
**Example 15** (yield 89%) was prepared using similar procedure as for **Example 14** using cyclopropanecarbonyl chloride in place of propionyl chloride.

5    Electrospray MS  $[M+1]^+$  515.1.

**Example 16**

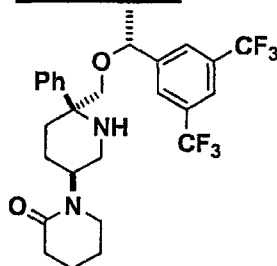
**Example 16** (yield 89%) was prepared using similar procedure as for **Example 14** using **Example 13** and  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  in place of propionyl chloride.

10    Electrospray MS  $[M+1]^+$  52.1.

**Example 17**

**Example 17** (overall yield 23%) was prepared using similar procedure as for **Example 3** using **Example 13** in place of **Compound 10**.

15    Electrospray MS  $[M+1]^+$  515.1.

**Example 18**

421  
421

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.

Abogado  
**CARLOS R. OLARTE**

|        |            |           |
|--------|------------|-----------|
| ASUNTO | Radicación | 06-128357 |
|        | Trámite    | 011       |
|        | Evento     | 378       |
|        | Actuación  | 411       |
|        | Oficio     | 10388     |
|        | Folios     | 010       |

|                                 |                                     |                               |                                                                      |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Patente de Invención            | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad | <input type="checkbox"/>                                             |
| Vía Nacional                    | <input type="checkbox"/>            |                               |                                                                      |
| Vía PCT (fase nacional)         | <input checked="" type="checkbox"/> | Cap. I                        | <input type="checkbox"/> Cap. II <input checked="" type="checkbox"/> |
| No. Sol. Internacional          | PCT/US2005/023427                   |                               |                                                                      |
| Fecha de Presentación Internal. | Junio 29 de 2005.                   |                               |                                                                      |

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

**1. Documentos estudiados**

- 1.1. Descripción: Folios: 168 a 331 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 332 a 351 como se radicó inicialmente
- 1.3. Prioridad: Julio /01/2004; US; 60/584,502.

**2. Objeto de la invención**

Título de la invención: ANTAGONISTAS NK1

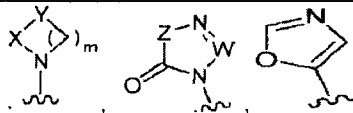
Problema Técnico Planteado: Necesidad contar con un antagonista de NK- 1 que sea potente, selectivo y que posea propiedades terapéuticas y farmacológicas benéficas y buena estabilidad metabólica, al mismo tiempo que redujera los efectos colaterales ( folio 170, pg 2, párrafo 1)

Solución: Compuestos de formula 1 acorde con la reivindicación 1 (folio 332-334)

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La Reivindicación 1 no es concisa, por la cantidad de significados y sustituciones de los radicales que conducen a un gran número de compuestos reclamados. Por lo anterior se sugiere una razonable generalización de los ejemplos, los cuales soportan los siguientes radicales:

| RADICAL | SOPORTE DE LOS EJEMPLOS PRESENTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R1 y R2 | <div></div> <p>sustituido con hidroxilo, CN, N(R6)2, N(R6)-S(O2)-alquilo, N(R6)-C(O)-N(R9)2, alquilen-CN, alquilen-O-alquilo, -C(O)-alquilo, -C(=N-OR5)-alquilo, -C(O)-N(R9)2, -C(O)-O-alquilo, alquilen-C(O)-alquilo, alquilen-C(O)-o-alquilo, alquilen-C(O)-N(R9)2.</p> |
| R3      | CH3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| R4      | Hidrógeno                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Ar1     | Siempre es Fenilo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ar2     | Siempre es Fenilo, sustituido dos veces por CF3                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Las reivindicaciones 8 a 24, no son claras, cuando se menciona: “uno de R1 o R2”; ya que todas dependen de la reivindicación 1 y en esta reivindicación se menciona “por lo menos uno de R1 y R2”, por lo tanto se debe mencionar de la misma manera que en la reivindicación 1.

La reivindicación 50, que reclama un compuesto purificado de acuerdo con la reivindicación 1, no es clara, porque no agrega ninguna característica nueva al compuesto de formula (I).

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La reivindicación 49, se refiere a un Kit que contiene dos o más contenedores en donde cada uno comprende una composición farmacéutica; dado que cada elemento que lo conforma puede ser objeto de patente en diferente campo (composiciones, envases, empaques), la presente reivindicación no cumple, con el requisito de unidad de invención.

5. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal d))

Las reivindicaciones 39 a 48 se refieren a métodos de tratamiento, las cuales no son objeto de patente bajo el presente artículo.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria:

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

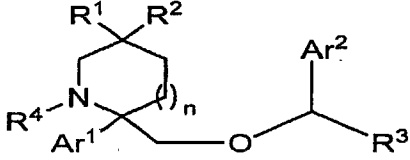
| Nº | Documento   | Título                                                  | Fecha de publicación* |
|----|-------------|---------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1 | WO03/051840 | Pyrrolidine and Piperidine derivates as NK1 antagonists | Junio 26 de 2003      |

D1 (Folios: 415-420)

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1 Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1, reclama un compuesto de formula (I), y composicones farmacéuticas que los contienen.

| CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA REIVINDICACION 1                                                                                      | D1 WO03051840                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Compuesto de fórmula (I), Sus sales y solvatos:<br> | Compuesto de fórmula (I), sus sales y solvatos:<br> |

De la comparación anterior, como se puede observar, las características técnicas esenciales del compuesto reclamado, ya estaban divulgadas en D1 (por ejemplo los compuestos de los ejemplo 17 y 18; FOLIO 420, Pg50), por lo cual se concluye que la reivindicación 1 no es nueva, así como tampoco sus dependientes 2-35 y las composiciones farmacéuticas de las reivindicaciones 36 y 37.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

| Nº | Documento Nº | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1 | WO03/051840  | 1-37                       | Novedad              |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 Nº 10 de 2001.

**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Dirección de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento, fue notificado por fijación en lista, de fecha 13 AGO. 2010

|                                 |                                               |
|---------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TÉCNICO</b> No.2528 | <b>EXAMINADOR TÉCNICO</b><br>Código No.202078 |
|---------------------------------|-----------------------------------------------|