



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-122177

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE QUINAZOLINONA UTILES COMO ANTAGONISTAS
VANILLOIDES.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 04 de diciembre de 2006

P2006/000267

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

S LICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel,
Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: SUIZA

Lugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/006253

Fecha Junio 8, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/120510 A1

Fecha Diciembre 22, 2005

4

Título (54) DERIVADOS DE QUINAZOLINONA UTILES COMO ANTAGONISTAS
VANILLOIDES.

Clasificación Internacional (51) A61K 31/505, C07D 239/88, A61P 11/06,
29/00

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Junio 8, 2004

(31) Número de Solicitud

0412769.2

5

Comprobante de pago No. 06 - 91.056

Fecha Noviembre 28, 2006

10

ANEX S

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-076.505

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/006253

TIMOTHY JOHN RITCHIE
Wimblehurst Road, Horsham,
West Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

ANDREW JAMES CULSHAW
Wimblehurst Road, Horsham,
West Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

CHRISTOPHER THOMAS BRIAN
Wimblehurst Road, Horsham,
West Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

EDWARD KAROL DZIADULEWICZ
Wimblehurst Road, Horsham,
West Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

TERANCE HART
Peakdale Science Park
Sheffield Road
Chapel-en-le Frith, High Peak SK23 0PG
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-122177-00000-0000
Fee: 2006-12-04 16:29:13 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 376 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION
Folio: 194

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 91,056
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2006

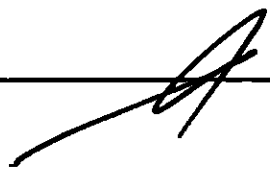
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56710009	27/11/2006	3,704,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

SUM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Fneri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambas personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miami

6

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376-1007 P.R.

7

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis."

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



**Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376-1993 Ministerio de Justicia**

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zaida Chahín
Jacqueline Chaparro
Jordi Luis Londoño
Felipe Méndez
Simón Salazar

Of Counsel
Guillermo Chahín
García Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other Intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Leñas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland

Arthur Conziller

Pascal Thurb

9

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg. Prot. Nr. 975 / 2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1954)

1. Country: Switzerland (Suisse/Schweiz)

This official document

2. is signed by M. J. J. J. J. J.

3. in his/her function as ...

4. and certified by the seal of the ...

Certified ... 2000

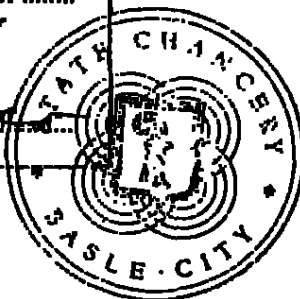
5. in Basel (Bâle) 6. on ...

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

8. no. ...

9. Seal/stamp: 10. Signature: ...

Heidi Fischer



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 December 2005 (22.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/120510 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/505,
C07D 239/88, A61P 11/06, 29/00

Edward, Karel [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK
Limited, Patents and Trademarks, Wimblehurst Road,
Horsham, West Sussex RH 12 5AB (GB).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/006253

(74) Agent: ROTH, Peter, R.; Novartis AG, Corporate Intel-
lectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 8 June 2005 (08.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
0412769.2 8 June 2004 (08.06.2004) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AU, AG, AI., AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT)

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

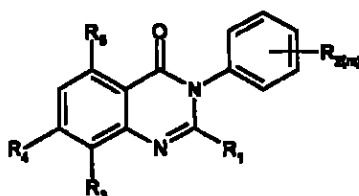
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): RITCHIE, Tim-
othy, John [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK
Limited, Patents and Trademarks, Wimblehurst Road,
Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB). CULSHAW,
Andrew, James [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK
Limited, Patents and Trademarks, Wimblehurst Road, Hor-
sham, West Sussex RH 12 5AB (GB). BRAIN, Christo-
pher, Thomas [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK
limited, Patents and Trademarks, Wimblehurst Road, Hor-
sham, West Sussex RH12 5AB (GB). DZIADULEWICZ,

Published:
with international search report

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: QUINAZOLINONE DERIVATIVES USEFUL AS VANILLOID ANTAGONISTS



(I)

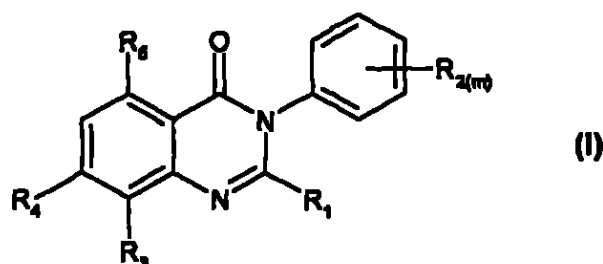
(57) Abstract: The present invention relates to the use of a quinazolinone compound of the formula (I) wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and m are as defined in the specification and in the claims, in free form or in salt form, and, where possible, in acid addition salt form, as a vanilloid.

WO 2005/120510 A1

Quinazolinone derivatives useful as vanilloid antagonists

The present invention relates to the use of quinazolinone derivatives as vanilloid antagonists, to certain novel quinazolinone derivatives, to processes for preparing them, to their use as pharmaceuticals and to pharmaceutical compositions containing them.

In a first aspect, the present invention relates to the use of a quinazolinone compound of the formula



wherein

R_1 is C_1 - C_8 alkyl, $(C_1$ - C_8 alkyl) C_1 - C_8 alkyl, di- $(C_1$ - C_8 alkyl) C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, $(C_1$ - C_8 alkyl)amino or di- $(C_1$ - C_8 alkyl)amino;

each R_2 , independently, is halogen, C_1 - C_8 alkyl, halogen-substituted C_1 - C_8 alkyl,

hydroxy C_1 - C_8 alkyl, cyano or a group $-C(=O)-R_{2a}$, where R_{2a} is C_1 - C_8 alkyl;

R_3 is hydrogen, halogen, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, hydroxy, hydroxy-substituted C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkoxy, C_3 - C_8 cycloalkyl, cyano, $-C(=O)H$, phenyl, $(C_3$ - C_8 cycloalkyl) C_1 - C_8 alkoxy, $(C_1$ - C_8 alkoxycarbonylamino) C_1 - C_8 alkoxy or $(C_1$ - C_8 alkylcarbonylamino) C_1 - C_8 alkoxy;

R_4 is hydroxy, esterified hydroxy, etherified hydroxy, amino, $(C_1$ - C_8 alkyl)amino, a group

$-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_{4a}$ or a group $-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_{4a}$, where R_{4a} is C_1 - C_8 alkyl or halogen-substituted C_1 - C_8 alkyl, or a group

$-\text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{R}_{4b}$, where R_{4b} is benzyl or phenylethyl;

R_5 is hydrogen or hydroxy; and

m is 1 or 2,

In free form or in salt form, and, where possible, in acid addition salt form, as a vanilloid antagonist.

In a special embodiment of the first aspect, the present invention relates to the use of a quinazolinone compound of the formula I, wherein

R_1 is C_1 - C_8 alkyl, $(C_1$ - C_8 alkyl) C_1 - C_8 alkyl, di- $(C_1$ - C_8 alkyl) C_1 - C_8 alkyl or C_3 - C_8 cycloalkyl;

each R_2 , independently, is halo, C_1 - C_8 alkyl, tri-halo substituted C_1 - C_8 alkyl,

hydroxy C_1 - C_8 alkyl or a group $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C---}R_{2a}$, where R_{2a} is C_1 - C_8 alkyl;

R_3 is hydrogen, halo, C_1 - C_8 alkyl, hydroxy, C_1 - C_8 alkoxy or $(C_3$ - C_8 cycloalkyl) C_1 - C_8 alkoxy;

R_4 is hydroxy, esterified hydroxy, etherified hydroxy, amino, $(C_1$ - C_8 alkyl)amino, a group

$\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N---}R_{4a}$ or a group $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N---OR}_{4a}$, where R_{4a} is C_1 - C_8 alkyl, or a group

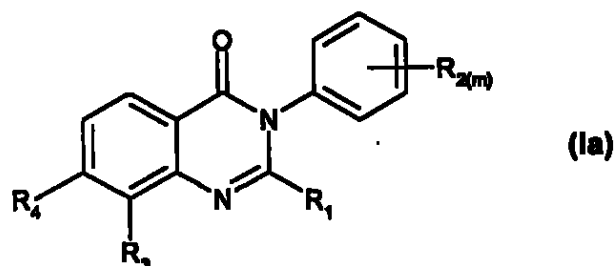
$\text{---}\overset{\text{H}}{\parallel}\text{N---(CH}_2\text{)}_2\text{O---}R_{4b}$, where R_{4b} is benzyl or phenylethyl;

R_5 is hydrogen or hydroxy; and

m is 1 or 2,

in free or salt form and, where possible, in acid addition salt form, as a vanilloid antagonist.

In a second aspect, the present invention relates to novel quinazolinone compounds of the formula



wherein

R_1 is C_1 - C_8 alkyl, $(C_1$ - C_8 alkyl) C_1 - C_8 alkyl, di- $(C_1$ - C_8 alkyl) C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, $(C_1$ - C_8 alkyl)amino or di- $(C_1$ - C_8 alkyl)amino;

each R_2 , independently, is halogen, C_1 - C_8 alkyl, halogen-substituted C_1 - C_8 alkyl,

- 3 -

hydroxyC₁-C₆alkyl, cyano or a group -C(=O)-R_{2a}, where R_{2a} is C₁-C₆alkyl;

R₃ is hydrogen, halogen, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, hydroxy, hydroxy-substituted C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, C₃-C₆cycloalkyl, cyano, -C(=O)H, phenyl, (C₃-C₆cycloalkyl)C₁-C₆alkoxy, (C₁-C₆alkoxycarbonylamino)C₁-C₆alkoxy or (C₁-C₆alkylcarbonylamino)C₁-C₆alkoxy;

R₄ is hydroxy, esterified hydroxy, etherified hydroxy, amino, (C₁-C₆alkyl)amino, a group

$\text{—}\overset{\text{H}}{\text{N}}\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—R}_{4a}$ or a group $\text{—}\overset{\text{H}}{\text{N}}\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—OR}_{4a}$, where R_{4a} is C₁-C₆alkyl or halogen-substituted C₁-C₆alkyl, or a group

$\text{—}\overset{\text{H}}{\text{N}}\text{—}(\text{CH}_2)_2\text{O—R}_{4b}$, where R_{4b} is benzyl or phenylethyl; and

m is 1 or 2,

in free form or in salt form, and, where possible, in acid addition salt form.

In a special embodiment of the second aspect, the present invention relates to novel quinoxazollnone compounds of the formula Ia, wherein

R₁ is C₁-C₆alkyl, (C₁-C₆alkyl)C₁-C₆alkyl, di-(C₁-C₆alkyl)C₁-C₆alkyl or C₃-C₆cycloalkyl; each R₂, independently, is halo, C₁-C₆alkyl, tri-halo substituted C₁-C₆alkyl,

hydroxyC₁-C₆alkyl or a group $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—R}_{2a}$, where R_{2a} is C₁-C₆alkyl;

R₃ is hydrogen, halo, C₁-C₆alkyl, hydroxy, C₁-C₆alkoxy or (C₃-C₆cycloalkyl)C₁-C₆alkoxy;

R₄ is hydroxy, esterified hydroxy, etherified hydroxy, amino, (C₁-C₆alkyl)amino, a group

$\text{—}\overset{\text{H}}{\text{N}}\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—R}_{4a}$ or a group $\text{—}\overset{\text{H}}{\text{N}}\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—OR}_{4a}$, where R_{4a} is C₁-C₆alkyl, or a group

$\text{—}\overset{\text{H}}{\text{N}}\text{—}(\text{CH}_2)_2\text{O—R}_{4b}$, where R_{4b} is benzyl or phenylethyl; and

m is 1 or 2,

in free or salt form and, where possible, in acid addition salt form.

Terms used in this specification have the following meanings:

"C₁-C₆alkyl" denotes straight-chain or branched C₁ to C₆alkyl, e.g., methyl ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl or *tert*-butyl.

"C₁-C₈alkoxy" denotes straight-chain or branched C₁ to C₈-alkyl-oxy, e.g., methoxy, ethoxy, *n*-propoxy or isopropoxy.

"Halo" denotes halogen which may be I, Br, Cl or F.

"Esterified hydroxy" denotes acyloxy, preferably C₁-C₈alkanoyloxy, more preferably C₁-C₄alkanoyloxy.

"Etherified hydroxy" denotes C₁-C₈alkoxy, preferably C₁-C₄alkoxy.

The quinazolinone compounds of the invention exist in free or salt form and, where possible, in acid addition salt form. The invention is to be understood as including the compounds of formulae (I) and (Ia) in free or salt form and, where possible, in acid addition salt form. In the latter connection, suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts for pharmaceutical use in accordance with the invention include, in particular, the hydrochloride salt.

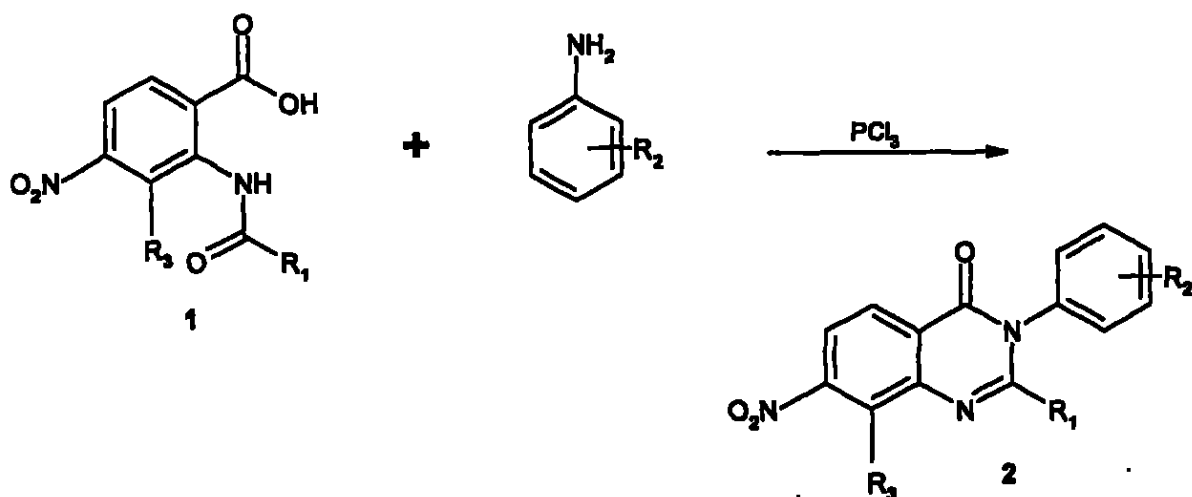
In formulae (I) and (Ia), the following significances are preferred independently, collectively or in any combination or sub-combination:

- (a) R₁ is C₁-C₄alkyl, (C₁-C₄alkyl)C₁-C₄alkyl, di-(C₁-C₄alkyl)C₁-C₄alkyl or cyclopropyl;
- (b) each R₂, independently, is chloro, fluoro, C₁-C₄alkyl, trifluoro-substituted C₁-C₄alkyl, more preferably trifluoromethyl, C₁-C₄alkylcarbonyl, more preferably methylcarbonyl, or hydroxyC₁-C₄alkyl, more preferably hydroxymethyl;
- (c) R₃ is hydrogen, chloro, bromo, C₁-C₄alkyl, hydroxy, C₁-C₄alkoxy or (C₃-C₆cycloalkyl)C₁-C₄alkoxy; and
- (d) R₄ is hydroxy, amino, (C₁-C₄alkyl)amino or a group $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—R}_{4a}$, where R_{4a} is C₁-C₄alkyl.

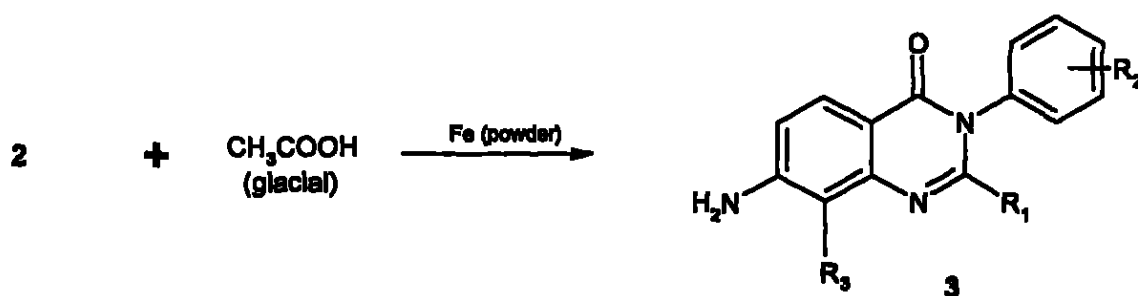
In a third aspect, the present invention relates to processes for preparing the compounds of formula (Ia) as depicted in the following reaction schemes:

- A. For preparing compounds of formula (Ia), where R₁ and R₂ are as defined above, R₃ is as defined for a compound of formula I, R₄ is amino and m is 1.

- 5 -

Scheme A*First step:**General description:*

The first step of Scheme A involves the condensation/cyclisation of the amide compound of formula 1 with a substituted aniline compound in the presence of phosphorus trichloride to obtain the 7-nitro substituted quinazolin-4-one compound of formula 2.

Second step:*General description:*

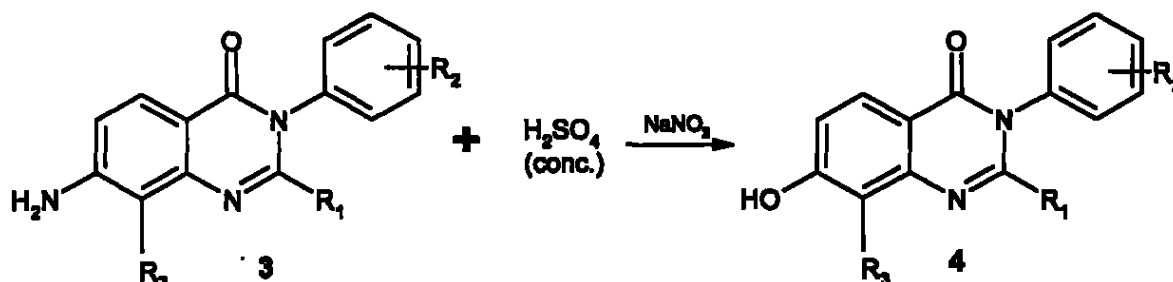
The second step of Scheme A involves the reduction of the 7-nitro substituted quinazolin-4-one compound of formula 2 with glacial acetic acid and iron powder to obtain the 7-amino substituted quinazolin-4-one compound of formula 3.

The corresponding alkylamines, amides and carbamates may be prepared by methods described in the literature utilising a compound of formula 3. More particularly, the alkylamines may be prepared by subjecting a compound of formula 3 to reductive alkylation utilising an appropriate aldehyde or ketone. Alternatively, a compound of formula 3 may be reacted with a C₁-C₆alkyl halide. The amides may be prepared by acylating a compound of

formula 3 with an appropriate acyl chloride. The carbamates may be prepared by reacting a compound of formula 3 with an appropriate alkylchloroformate.

B. For preparing compounds of formula (Ia), where R_1 and R_2 are as defined above, R_3 is as defined for a compound of formula I, R_4 is hydroxy and m is 1.

Scheme B



General description:

Scheme B involves the Sandmeyer reaction of the 7-amino substituted quinazolin-4-one compound of formula 3 which was prepared as set forth in Scheme A, with concentrated sulphuric acid and sodium nitrite to obtain the 7-hydroxy substituted quinazolin-4-one compound of formula 4.

The starting compounds in Scheme A are known compounds which are commercially available.

Working up the reaction mixtures according to the above processes and purification of the compounds thus obtained may be carried out in accordance with known procedures.

Acid addition salts may be produced from the free bases in known manner, and vice-versa.

Compounds of formulae (I) and (Ia) in optically pure form can be obtained from the corresponding racemates according to well-known procedures, e.g., HPLC with chiral matrix. Alternatively, optically pure starting materials can be used.

Stereoisomeric mixtures, e.g., mixtures of diastereomers, can be separated into their corresponding isomers in a manner known per se by means of suitable separation methods. Diastereomeric mixtures, e.g., may be separated into their individual diastereomers by

- 7 -

means of fractionated crystallisation, chromatography, solvent distribution and similar procedures. This separation may take place either at the level of a starting compound or in a compound of formula (I) or (Ia) itself. Enantiomers may be separated through the formation of diastereomeric salts, e.g., by salt formation with an enantiomer-pure chiral acid, or by means of chromatography, e.g., by HPLC, using chromatographic substrates with chiral ligands.

In any additional process steps, carried out as desired, functional groups of the starting compounds which should not take part in the reaction may be present in unprotected form or may be protected, e.g., by one or more of the protecting groups mentioned below. The protecting groups are then wholly- or partly-removed according to one of the methods described there.

The protecting groups may already be present in precursors and should protect the functional groups concerned against unwanted secondary reactions. It is a characteristic of protecting groups that they lend themselves readily, i.e., without undesired secondary reactions, to removal, typically by solvolysis, reduction, photolysis or also by enzyme activity, e.g., under conditions analogous to physiological conditions, and that they are not present in the end-products. The skilled artisan knows, or can easily establish, which protecting groups are suitable with the reactions mentioned hereinabove and hereinafter.

The protection of such functional groups by protecting groups, the protecting groups themselves, and their removal reactions are described, e.g., in standard reference works, such as J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, London and NY (1973); T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, NY (1981); *The Peptides*; Volume 3, E. Gross and J. Meienhofer, Eds., Academic Press, London and NY (1981); *Methoden der organischen Chemie (Methods of organic chemistry)*, Houben Weyl, 4th Edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974); H.D. Jakubke and H. Jescheit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine (Amino acids, peptides, proteins)*, Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel (1982); and Jochen Lehmann, *Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

All process steps described herein can be carried out under known reaction conditions, preferably under those specifically mentioned, in the absence of or usually in the presence of solvents or diluents, preferably such as are inert to the reagents used and able

to dissolve these, in the absence or presence of catalysts, condensing agents or neutralizing agents, e.g., ion exchangers, typically cation exchangers, e.g., in the H^+ form, depending on the type of reaction and/or reactants at reduced, normal or elevated temperature, e.g., in the range from $-100^\circ C$ to about $190^\circ C$, preferably from about $-80^\circ C$ to about $150^\circ C$, e.g., at $-80^\circ C$ to $60^\circ C$, at room temperature, at $-20^\circ C$ to $40^\circ C$ or at the boiling point of the solvent used, under atmospheric pressure or in a closed vessel, where appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere, e.g., under argon or nitrogen.

Preferred compounds of formula (I) are those wherein

- R_1 is C_1 - C_4 alkyl, $(C_1$ - C_4 alkyl) C_1 - C_4 alkyl or C_3 - C_6 cycloalkyl;
 R_2 is chloro, fluoro, C_1 - C_4 alkyl, trifluoro-substituted C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkylcarbonyl or hydroxy C_1 - C_4 alkyl;
 R_3 is hydrogen, chloro, bromo, C_1 - C_4 alkyl, hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy or $(C_3$ - C_6 cycloalkyl) C_1 - C_4 alkoxy;
 R_4 is hydroxy, amino or $(C_1$ - C_4 alkyl)amino;
 R_5 is hydrogen or hydroxy; and
 m is 1 or 2.

More preferred compounds of formula (I) are those wherein

- R_1 is C_1 - C_4 alkyl, $(C_1$ - C_4 alkyl) C_1 - C_4 alkyl or C_3 - C_6 cycloalkyl;
 R_2 is chloro, fluoro, C_1 - C_4 alkyl, trifluoromethyl, methylcarbonyl or hydroxymethyl;
 R_3 is hydrogen, chloro, bromo, C_1 - C_4 alkyl, hydroxy or C_1 - C_4 alkoxy;
 R_4 is hydroxy, amino or $(C_1$ - C_4 alkyl)amino;
 R_5 is hydrogen or hydroxy; and
 m is 1.

Preferred compounds of formula (Ia) are those wherein

- R_1 is C_1 - C_4 alkyl, $(C_1$ - C_4 alkyl) C_1 - C_4 alkyl or C_3 - C_6 cycloalkyl;
 R_2 is chloro, fluoro, C_1 - C_4 alkyl, trifluoro-substituted C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkylcarbonyl or hydroxy C_1 - C_4 alkyl;
 R_3 is hydrogen, chloro, bromo, C_1 - C_4 alkyl, hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy or $(C_3$ - C_6 cycloalkyl) C_1 - C_4 alkoxy;
 R_4 is hydroxy, amino or $(C_1$ - C_4 alkyl)amino; and
 m is 1 or 2.

More preferred compounds of formula (Ia) are those wherein

R₁ is C₁-C₄alkyl, (C₁-C₄alkyl)C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl;

R₂ is chloro, fluoro, C₁-C₄alkyl, trifluoromethyl, methylcarbonyl or hydroxymethyl;

R₃ is hydrogen, chloro, bromo, C₁-C₄alkyl, hydroxy, C₁-C₄alkoxy or (C₃-C₆cycloalkyl)C₁-C₄alkoxy;

R₄ is hydroxy, amino or (C₁-C₄alkyl)amino; and

m is 1.

The even more preferred compounds of the formula I or Ia are the compounds of the Examples 1 to 29, especially of the Examples 1 to 28.

Another aspect of this invention relates to the fact that the compounds of formulae (I) and (Ia) and their pharmaceutically acceptable salts and, where possible, pharmaceutically acceptable acid addition salts, have beneficial pharmacological activity and, therefore, are useful as pharmaceuticals. In particular, the compounds of formulae (I) and (Ia) exhibit human vanilloid antagonistic activity. More particularly, the compounds of formulae (I) and (Ia) are active at the TRPV1 receptor as demonstrated by their ability to inhibit capsaicin and low pH activation of the TRPV1 ion channel as follows:

Chinese Hamster Ovary-K1 (CHO-K1) cells, transfected to express either the human, rat or guinea pig TRPV1 receptor, were grown in Minimal Essential Media (MEM) alpha medium without nucleosides supplemented with fetal calf serum (10%), 2 mM L-glutamine, 100 IU/mL penicillin, 100 µg/mL streptomycin and 350-700 µg/mL geneticin. All reagents were supplied by Invitrogen. Cells were grown in T-175 flasks or Costar black, clear-bottomed 96-well view plates and maintained at 37°C in a 90% humidified incubator with an atmosphere of 5% CO₂ and 95% air. The cells were passaged twice a week at a ratio of 1:10 to 1:20 to maintain steady growth. For experimentation, cells were harvested at approximately 80% confluency and plated onto view plates at 40,000 cells per well in 100 µL media and grown overnight.

Calcium mobilisation assay

On the day of the capsaicin assay, media was aspirated and cells were washed with 100 µL 10 mM *N*-2-(hydroxyethyl)piperazine-*N'*-[2-ethane-sulfonic acid] (HEPES) buffered Hank's Balanced Salt Solution (HBSS), pH 7.4. Cells were then incubated for 40 minutes with 2.3 µM of the ratiometric calcium binding dye fura-2/AM (from Molecular Probes), made

up in HEPES buffered HBSS, containing 0.01% pluronic F-127. For the pH assay, HEPES was omitted and the pH of HBSS adjusted to 7.4. After washing twice with 100 μ L assay buffer, cells were incubated for 10 minutes with 100 μ L of test compounds (made up in HBSS, pH 7.4), in duplicate, at concentrations between 0.001 and 30 μ M. The plate was then placed in a Molecular Devices Flexstation. The TRPV1 receptor was stimulated by application of either capsaicin or low pH. For testing the effect of compounds for possible antagonism, capsaicin was used at the EC_{50} concentration which was 0.05 μ M for the rat TRPV1 receptor, and 0.1 μ M for the human and guinea pig. For pH experiments, a low pH buffered solution [80 mM 2-[N-morpholino] ethane sulfonic acid (MES) in HBSS] was added to the assay wells to give a final pH of 5.5.

For determinations of antagonist IC_{50} values (concentrations of antagonist that inhibit responses to either pH 5.5 or capsaicin by 50%), at least 10 antagonist concentrations were measured in duplicate. The response in the presence of the antagonist was calculated as a percentage of the control response to capsaicin or low pH and was plotted against the concentration of antagonist. The IC_{50} was estimated by non-linear regression analysis to sigmoidal-logistic curves by Activity-Base software (v5.0.10) or Microcal Origin (v7.03). These values were averaged (means and standard error of the mean) for at least three independent experiments.

The compounds of formulae (I) and (Ia), e.g., the compounds of Examples 1-28, show TRPV1 receptor antagonist activity having IC_{50} values in the range 0.004-30 μ M.

In view of the above, the compounds of formulae (I) and (Ia) are useful as vanilloid receptor blockers, e.g., in the treatment of diseases and conditions in which vanilloid receptor activation plays a role or is implicated. Such conditions include, in particular, pain, e.g., bone and joint pain (osteoarthritis), cancer pain, myofascial pain (muscular injury, fibromyalgia) and perioperative pain (general surgery, gynecologic surgery).

The compounds of formulae (I) and (Ia) are particularly useful in the treatment or prevention of chronic pain, especially inflammatory, e.g., chronic inflammatory pain; inflammatory diseases, e.g., inflammatory airways disease, e.g., chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or in asthma; cough; urinary incontinence; migraine; visceral disorders, e.g., inflammatory bowel disease; rhinitis; cystitis, e.g. Interstitial cystitis; pancreatitis; uveitis; inflammatory skin disorders; and rheumatoid arthritis.

The compounds of formulae (I) and (Ia) are thus useful as vanilloid receptor antagonists, e.g., for the treatment of pain of various genesis or aetiology and as anti-inflammatory and/or anti-edemic agents for the treatment of inflammatory reactions, diseases or conditions, as well as for the treatment of allergic responses. Having regard to their analgesic/anti-inflammatory profile, they are useful for the treatment of inflammatory pain, for the treatment of hyperalgesia and, in particular, for the treatment of severe chronic pain. They are, e.g., useful for the treatment of pain, inflammation and/or oedema consequential to trauma, e.g., associated with burns, sprains, fractures or the like, subsequent to surgical intervention, e.g., as post-operative analgesics, as well as for the treatment of inflammatory pain of diverse genesis, e.g., for the treatment of osteo and rheumatoid arthritis and rheumatic disease, teno-synovitis and gout. They are further suitable as analgesics for the treatment of pain associated with, e.g., angina, menstruation or cancer. As anti-inflammatory/anti-oedema agents, they are further useful, e.g., for the treatment of inflammatory skin disorders, e.g., psoriasis and eczema.

As vanilloid receptor blockers, the compounds of formula (I) and (Ia) are also useful as smooth muscle relaxants, e.g., for the treatment of spasm of the gastrointestinal tract or uterus, e.g., in the therapy of Crohn's disease, ulcerative colitis or pancreatitis.

The compounds of formula (I) and (Ia) are in particular useful as agents for the therapy of airways hyperreactivity and for the treatment of inflammatory events associated with airways disease, in particular, asthma. In addition, the agents of invention may, e.g., be used for the control, restriction or reversal of airways hyperreactivity in asthma.

Inflammatory or obstructive airways diseases to which the present invention is applicable include asthma of whatever type or genesis including both intrinsic and, especially, extrinsic asthma. Thus, the compounds of formula (I) and (Ia) are useful for the treatment of allergic asthma, as well as, e.g., exercise induced asthma, occupational asthma, asthma induced following bacterial infection, other non-allergic asthmas and "wheezy-infant syndrome".

Efficacy in the treatment of asthma will be evidenced by reduced frequency or severity of symptomatic attack, e.g., of acute asthmatic or bronchoconstrictor attack and by reduced requirement for other, symptomatic therapy, e.g., anti-inflammatory, e.g., corticosteroid; or bronchodilator, e.g., β_2 adrenergic, therapy.

Inflammatory or obstructive airways diseases to which the present invention is applicable further include pneumoconiosis (an inflammatory, commonly occupational, disease of the lungs, frequently accompanied by repeated inhalation of dusts) of whatever type or genesis including, e.g., aluminosis, anthracosis, asbestosis, chalcosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis and, in particular, byssinosis.

Further inflammatory or obstructive airways diseases and conditions for which the compounds of formulae (I) and (Ia) may be used include adult respiratory distress syndrome (ARDS), chronic obstructive pulmonary or airways disease (COPD or COAD), and bronchitis. The compounds of formulae (I) and (Ia) may also be used for the treatment of allergic and vasomotor rhinitis.

In addition to the foregoing, the compounds of formulae (I) and (Ia) are also indicated for use in the therapy of septic shock, e.g., as anti-hypovolaemic and/or anti-hypotensive agents; in the treatment of inflammatory bowel disease; cerebral oedema; headache; migraine; inflammatory skin disease, such as eczema and psoriasis; inflammatory disorders of the gut, e.g., irritable bowel syndrome; Crohn's disease; ulcerative colitis; and cystitis, e.g., interstitial cystitis, nephritis and uveitis.

The agents of the invention are useful in the prevention and treatment of diseases and conditions in which human VR1 activation plays a role or is implicated, and therefore susceptible to treatment by the modulation (preferably antagonism) of VR1 receptors. Such conditions include chronic pain with an inflammatory component such as rheumatoid arthritis; bone and joint pain (osteoarthritis); post-surgical pain; musculo-skeletal pain such as fibromyalgia; myofascial pain syndromes; headache, including migraine, acute or chronic tension headache, cluster headache, temporomandibular pain, and maxillary sinus pain; ear pain; episiotomy pain; burns, and especially primary hyperalgesia associated therewith; deep and visceral pain, such as heart pain, muscle pain, eye pain, orofacial pain, abdominal pain, gynaecological pain, such as dysmenorrhoea, and labour pain; pain associated with the urogenital tract such as cystitis and vulvodynia; inflammatory skin disorders, for example psoriasis and eczema, or itch of non-specific origin; chronic pain associated with nerve injury and/or diseases affecting the nervous system, such as neuropathic pain associated with post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy, chemotherapy-induced neuropathy, amputations ("phantom limb pain"), nerve entrapment and brachial plexus avulsions, low back pain, sciatica and ankylosing spondylitis, reflex sympathetic dystrophy and other chronic nerve injuries; complex regional pain syndromes; central nervous system pain, such

as pain due to spinal cord or brain stem damage, or stroke; gout; scar pain; pain associated with carcinoma, often referred to as cancer pain; respiratory diseases including asthma, aluminosis, anthracosis, inflammatory airways disease, e.g. Chronic Obstructive Pulmonary Disease; chronic bronchitis, asbestosis, chalcosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, byssinosis; rhinitis including allergic rhinitis such as seasonal and perennial rhinitis, and non-allergic rhinitis; cough, either idiopathic or associated with respiratory diseases such as COPD, asthma, cystic fibrosis, cancer, or gastrointestinal disturbances such as gastro-oesophageal reflux; autoimmune diseases; gastrointestinal disorders including but not restricted to irritable bowel syndrome, Crohn's disease, ulcerative colitis, pancreatitis, inflammatory bowel disease. Diseases of the urogenital tract, particularly cystitis; urinary incontinence including bladder detrusor hyper-reflexia and bladder hypersensitivity.

For the above-mentioned indications, the appropriate dosage will of course vary depending upon, e.g., the compound employed, the host, the mode of administration and the nature and severity of the condition being treated. However, in general, satisfactory results in animals are indicated to be obtained at a daily dosage of from about 0.05 to about 150, preferably from about 0.1 mg/kg to about 100 mg/kg animal body weight. In larger mammals, e.g., humans, an indicated daily dosage is in the range from about 0.5 to about 5,000, preferably from about 1 mg to about 500 mg of a compound of formulae (I) and (Ia), conveniently administered, e.g., in divided doses up to four times a day or in sustained-release form.

The compounds of formulae (I) and (Ia) can be administered *in vivo* either alone or in combination with other pharmaceutical agents effective in the treatment of diseases and conditions in which vanilloid receptor activation plays a role or is implicated including cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, such as specific COX-2 inhibitors, e.g., celecoxib and rofecoxib; and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), e.g., acetylsalicylic acid and propionic acid derivatives; tricyclic anti-depressants, e.g., Anafranil[®], Asendin[®], Aventyl[®], Elavil[®], Endep[®], Norfranil[®], Norpramin[®], Pamelor[®], Sinequan[®], Surmontil[®], Tipramine[®], Tofranil[®], Vivactil[®], Tofranil-PM[®]; anti-convulsants, e.g., carbamazepine, oxcarbazepine and gabapentin; bradykinin B1 or B2 antagonists; and GABA_B agonists, e.g., L-baclofen.

The agents of the invention can be administered *in vivo* either alone or in combination with other pharmaceutical agents, e.g. agents effective in the treatment of diseases and conditions in which the human VR1 activation plays a role or is implicated, such as cyclooxygenase inhibitors, including specific COX-2 inhibitors (e.g. celecoxib, lumiracoxib,

and valdecoxib) or in general nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (e.g. acetylsalicylic acid, propionic acid derivatives), anti-migraine agents such as 5-HT₁ agonists and CGRP antagonists, tricyclic antidepressants (e.g. clomipramine, amoxapine, nortriptyline, amitriptyline, imipramine, desipramine, doxepin, trimipramine, protriptyline) selective serotonergic reuptake inhibitors (e.g. fluoxetine), selective noradrenaline reuptake inhibitors (e.g. duloxetine), anticonvulsants (e.g. gabapentin, pregabalin, oxcarbazepine, carbamazepine), GABA_B agonists (e.g. L-baclofen), opioids (e.g. morphine), CB₁ receptor agonists, bradykinin receptor antagonists, substance P antagonists.

The pharmaceutical compositions for separate administration of the combination partners and for the administration in a fixed combination, i.e., a single galenical composition comprising at least two combination partners, according to the invention can be prepared in a manner known *per se* and are those suitable for enteral, such as oral or rectal, and parenteral administration to mammals, including man, comprising a therapeutically effective amount of at least one pharmacologically active combination partner alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, especially suitable for enteral or parenteral application.

Pharmaceutical compositions contain, e.g., from about 0.1% to about 99.9%, preferably from about 20% to about 60%, of the active ingredients. Pharmaceutical preparations for the combination therapy for enteral or parenteral administration are, e.g., those in unit dosage forms, such as tablets including sugar-coated tablets, capsules, suppositories and ampoules. These are prepared in a manner known, *per se*, e.g., by means of conventional mixing, granulating, sugar-coating, dissolving or lyophilizing processes. It will be appreciated that the unit content of a combination partner contained in an individual dose of each dosage form need not in itself constitute an effective amount since the necessary effective amount can be reached by administration of a plurality of dosage units.

A further aspect of the instant invention involves the "novel" compositions comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and a therapeutically effective amount of a compound of formula (Ia), in free or salt form and, where possible, in acid addition salt form.

In accordance with the foregoing, the present invention also provides:

- (1) A compound of formula (I) or (Ia) in free or salt form and, where possible, in pharmaceutically acceptable acid addition salt form for use as a vanilloid receptor blocker, e.g., for use in any of the particular indications set forth hereinabove;
- (2) A compound of formula (I) or (Ia) in free or salt form and, where possible, in pharmaceutically acceptable acid addition salt form for the treatment of a disease or condition in which vanilloid receptor plays a role or is implicated;
- (3) A method for the treatment of any of the particular indications set forth hereinabove in a subject in need thereof which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or (Ia) in free or salt form and, where possible, in pharmaceutically acceptable acid addition salt form;
- (4) A method for treating or preventing a disease or condition in which vanilloid receptor plays a role or is implicated comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or (Ia) in free or salt form and, where possible, in pharmaceutically acceptable acid addition salt form;
- (5) Use of a compound of formula (I) or (Ia) in free or salt form and, where possible, in pharmaceutically acceptable acid addition salt form for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease or condition in which activity of vanilloid receptor plays a role or is implicated;
- (6) A method as set forth hereinabove comprising co-administration, e.g., concomitantly or in sequence, of a therapeutically effective amount of a vanilloid receptor antagonist, e.g., a compound of formula (I) or (Ia) in free or salt form and, where possible, in pharmaceutically acceptable acid addition salt form and a second drug substance, said second drug substance being, e.g., for use in any of the particular indications set forth hereinabove; and
- (7) A combination comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or (Ia) in free or salt form and, where possible, in pharmaceutically acceptable acid addition salt form and a second drug substance, said second drug substance being, e.g., for use in any of the particular indications set forth hereinabove.

In the Examples which follow, which are not intended to limit, in any way, the scope of the present invention, the following abbreviations are used:

EtOAc	ethyl acetate
DCM	dichloromethane

EXAMPLE 1

Preparation of 7-amino-3-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-3H-quinazolin-4-one

a) Preparation of 3-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-7-nitro-3H-quinazolin-4-one

A suspension of 4-nitroanthranilic acid isobutyramide (4 g, 15.8 mmol), 4-chloroaniline (2.2 g, 17.2 mmol) and phosphorus trichloride (5.6 mL) in toluene (150 mL) is heated to reflux (bath temperature for 150°C) for 2 hours. The reaction mixture is allowed to cool to room temperature and then evaporated to dryness. The residue is partitioned between water and EtOAc and the aqueous phase is extracted (2x) with EtOAc. The combined organic phases are washed with water, dried (Na₂SO₄) and evaporated *in vacuo*. Trituration with isopropyl ether provides the desired compound as a brown solid.

b) Preparation of the title compound

A mixture of the compound prepared in Example 1a above (2.4 g, 6.98 mmol), iron powder (1.16 g, 20.8 mmol) and glacial acetic acid (70 mL) is stirred at 50°C for 2.5 hours. The reaction mixture is allowed to cool to room temperature and then evaporated *in vacuo* to dryness. The residue is partitioned between water and EtOAc and the aqueous phase is extracted (2x) with EtOAc. The combined organic phases are washed with water, dried (Na₂SO₄) and evaporated *in vacuo* to give a brown solid. Purification by automated flash chromatography (gradient elution: EtOAc/DCM 0-50%) provides the title compound as a pale yellow solid.

(M+H)⁺ = 314.2; HPLC retention time = 3.9 minutes.

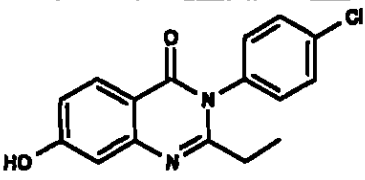
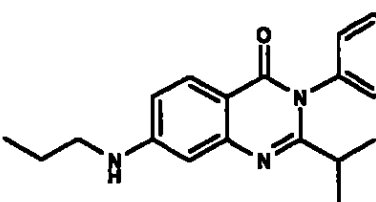
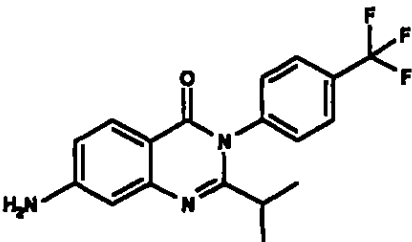
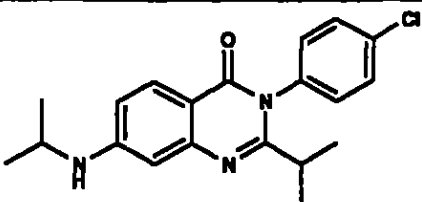
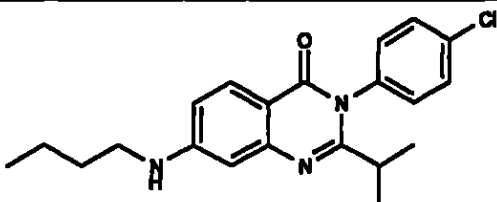
EXAMPLE 2**Preparation of 3-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-2-isopropyl-3H-quinazolin-4-one**

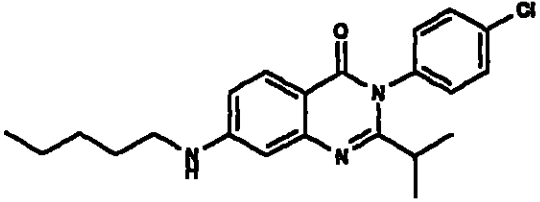
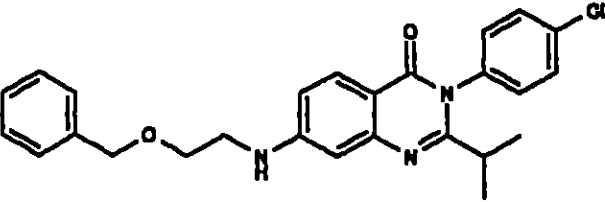
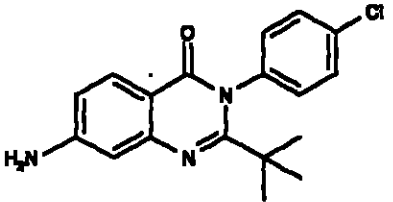
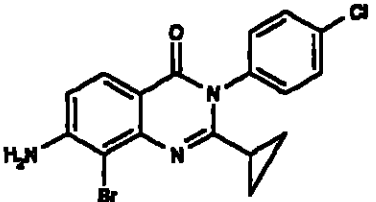
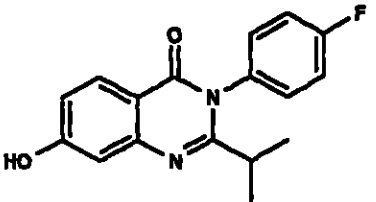
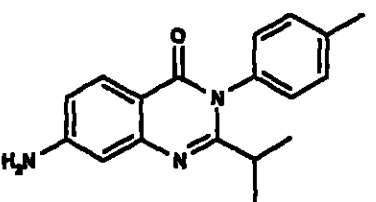
To a suspension of the compound of Example 1 (778 mg, 2.479 mmol) in concentrated sulphuric acid/water 972 μ L/1.4 mL, cooled to ice bath temperature, is added a solution of sodium nitrite (188 mg) in water (680 μ L). The mixture is stirred for 45 minutes at 0-5°C (internal temperature) and then added to sulphuric acid/water 3/2 (5 mL), pre-heated to 150°C. After stirring for 15 minutes, the mixture is allowed to cool to room temperature, filtered and extracted with EtOAc (3x). The combined EtOAc extracts are washed with water, dried (Na_2SO_4) and evaporated to a yellow-orange solid. Purification by automated flash chromatography (gradient elution: EtOAc/hexane 0-25%) provides the title compound as a yellow solid.

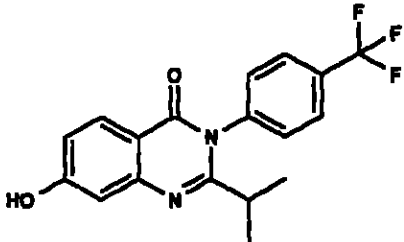
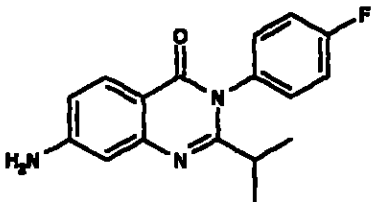
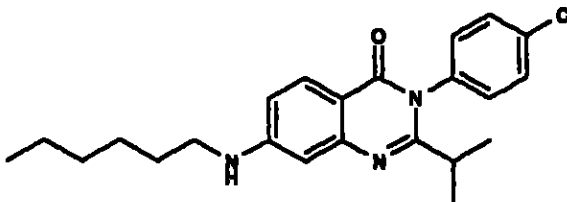
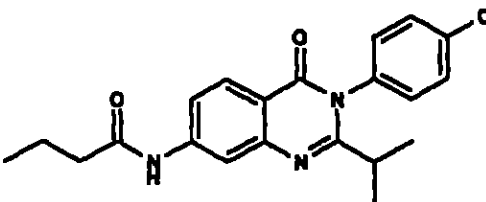
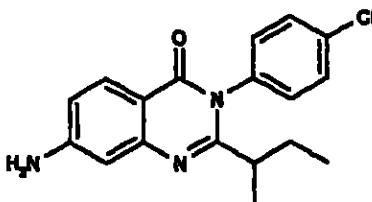
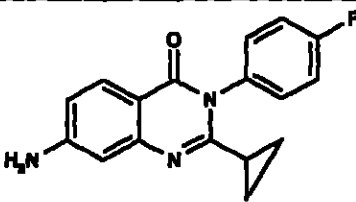
^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ 7.91 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.49 (2H, d, $J=9.5$ Hz), 7.25 (2H, $J=9.5$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J=2.3, 8.7$ Hz), 2.56 (1H, quint, $J=6.7$ Hz), 1.11 (6H, d, $J=6.7$ Hz); $(\text{M}+\text{H})^+ = 315.8$; HPLC retention time = 4.2 minutes.

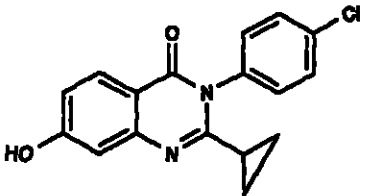
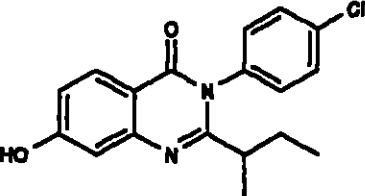
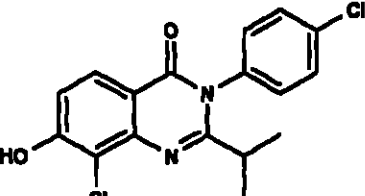
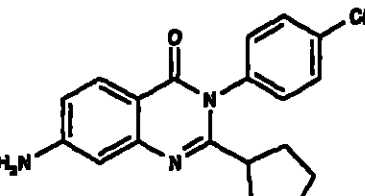
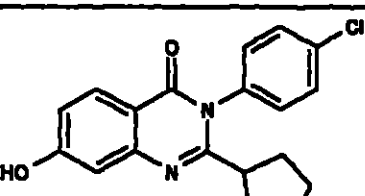
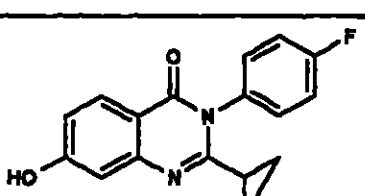
EXAMPLES 3 to 28

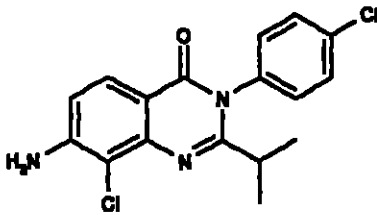
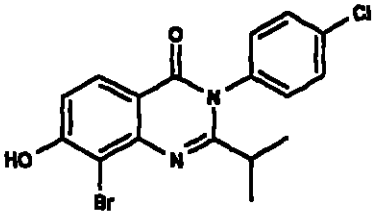
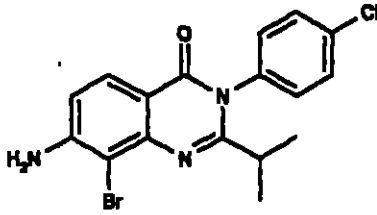
The compounds of Examples 3 to 28 can be prepared in a manner analogous to that described in the previous Examples.

Example	Structure	(M+H) ⁺	HPLC Retention Time (in minutes)	Method of Preparation
3		302.0	3.5	Schemes A + B
4		356.3	5.6	Scheme A + Reductive Alkylation
5		348.2	4.3	Scheme A
6		356.3	5.5	Scheme A + Reductive Alkylation
7		370.3	6.2	Scheme A + Reductive Alkylation

Example	Structure	(M+H) ⁺	HPLC Retention Time (in minutes)	Method of Preparation
8		384.3	6.7	Scheme A + Reductive Alkylation
9		448.3	6.2	Scheme A + Reductive Alkylation
10		328.2	4.9	Scheme A
11		391.7	5.4	Scheme A + Selective Halogenation
12		300.0	3.8	Schemes A + B
13		295.0	3.4	Scheme A

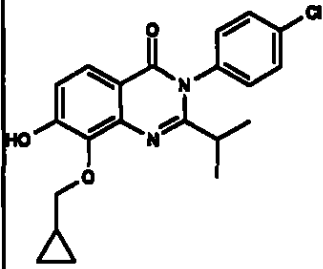
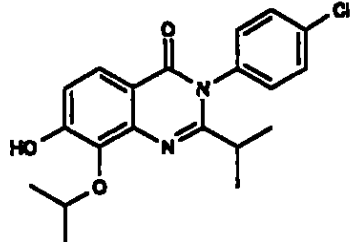
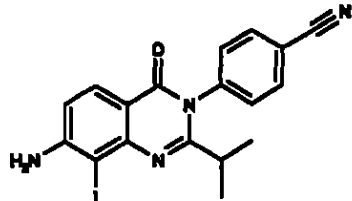
Example	Structure	(M+H) ⁺	HPLC Retention Time (in minutes)	Method of Preparation
14		349.0	4.6	Schemes A + B
15		298.3	3.2	Scheme A
16		398.4	7.2	Scheme A + Reductive Alkylation
17		384.3	5.1	Scheme A + N-Acylation
18		329.0	5.9	Scheme A
19		297.0	3.1	Scheme A

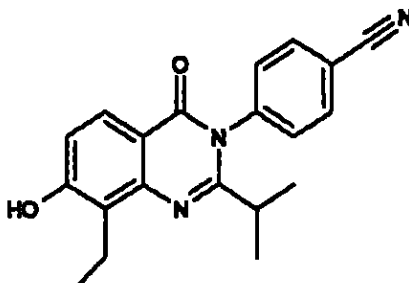
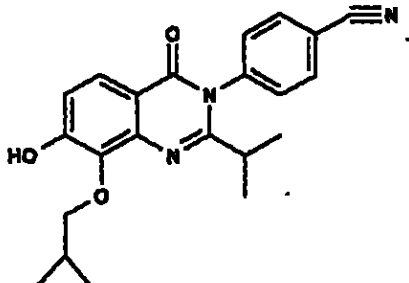
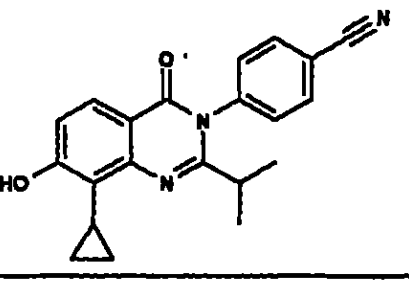
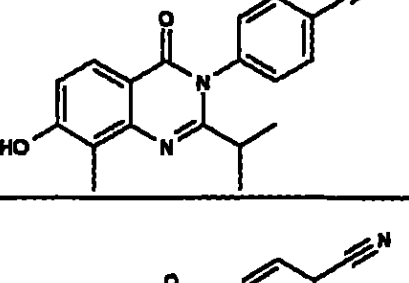
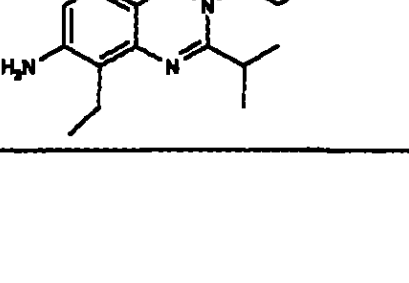
Example	Structure	(M+H) ⁺	HPLC Retention Time (in minutes)	Method of Preparation
20		313.9	4.1	Schemes A + B
21		329.0	4.6	Schemes A + B
22		350.2	5.3	Schemes A + B + Selective Halogenation
23		341.0	4.7	Scheme A
24		341.0	4.6	Schemes A + B
25		298.0	3.5	Schemes A + B

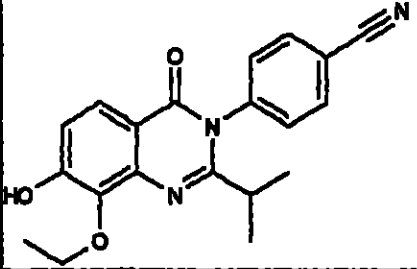
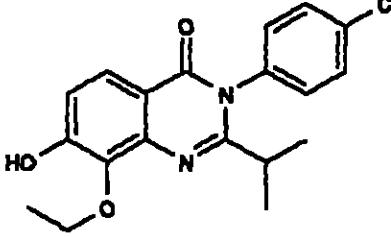
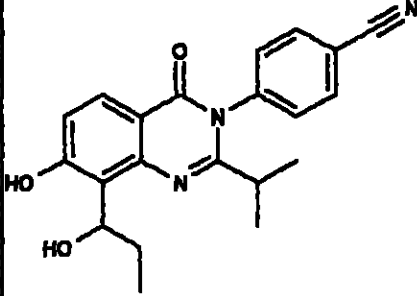
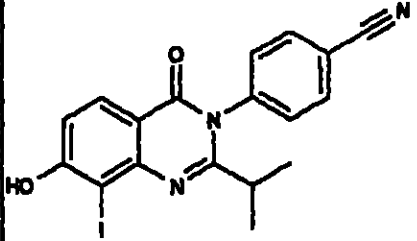
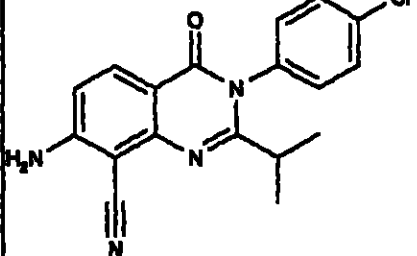
Example	Structure	(M+H) ⁺	HPLC Retention Time (in minutes)	Method of Preparation
26		349.2	5.5	Scheme A + Selective Halogenation
27		394.7	5.5	Schemes A + B + Selective Halogenation
28		393.7	5.7	Scheme A + Selective Halogenation

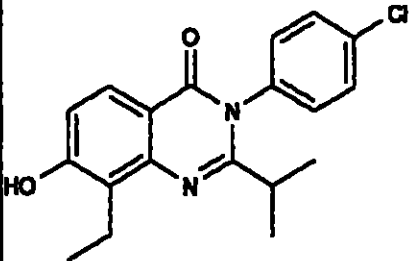
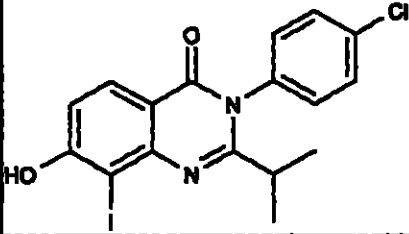
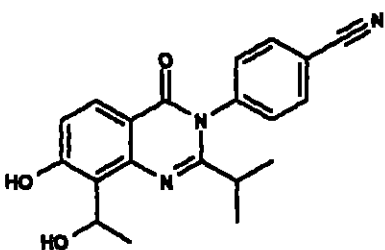
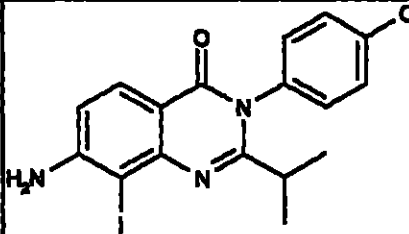
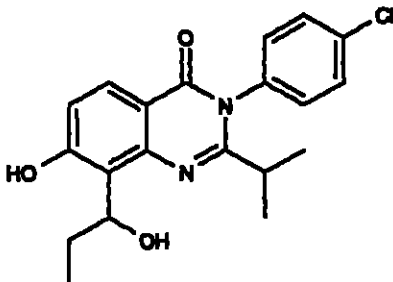
EXAMPLE 29

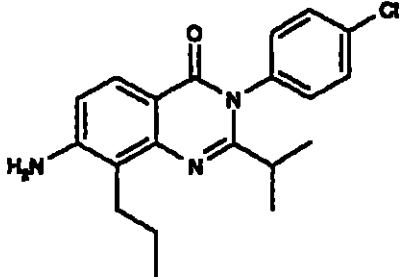
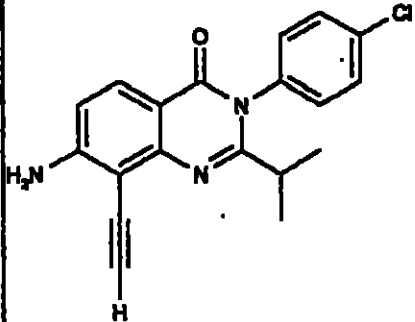
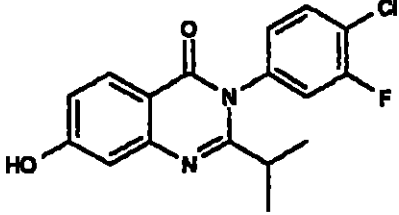
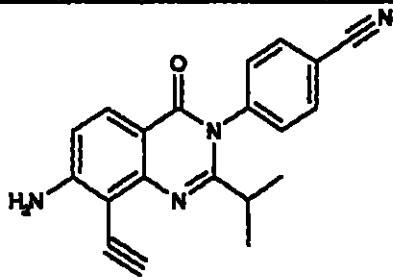
The compounds 29.1 to 29.54 can be prepared in a manner analogous to that described in the previous Examples.

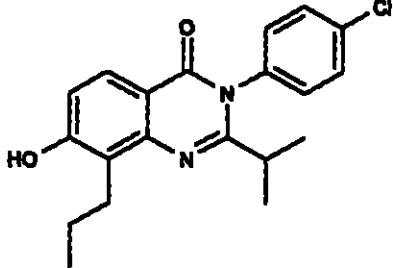
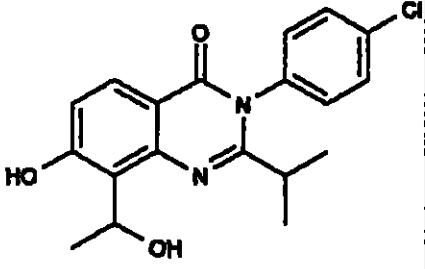
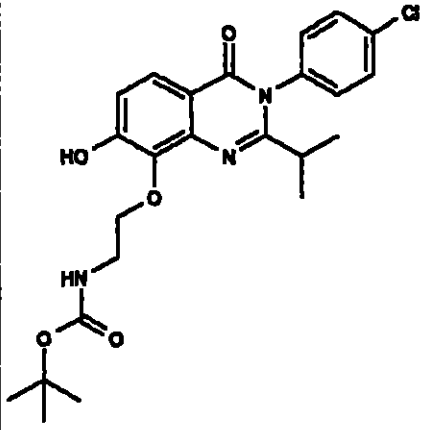
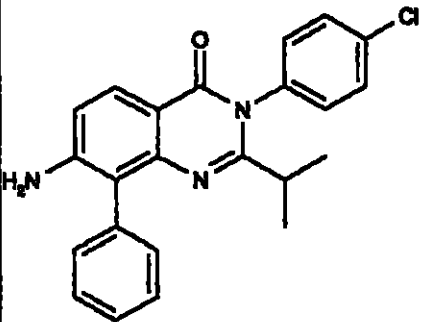
No.	Structure	HPLC Retention Time (In minutes)	(M + H) ⁺
29.1		5.7	385.3
29.2		8.0	373.4
29.3		5.2	431.1

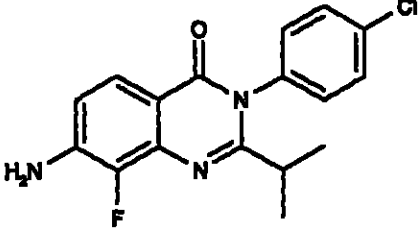
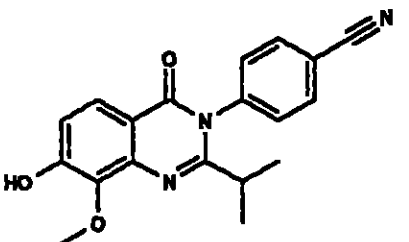
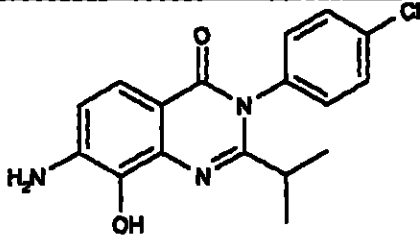
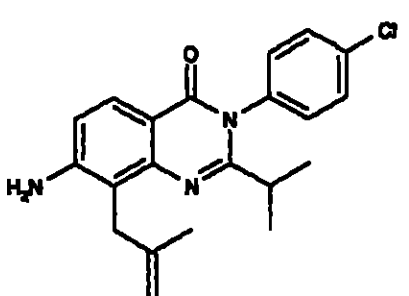
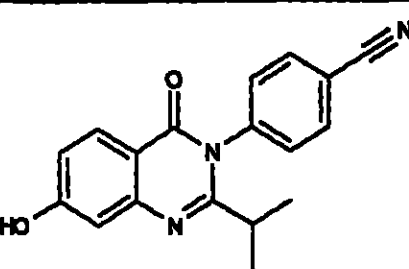
No.	Structure	HPLC Retention Time (in minutes)	(M + H) ⁺
29.4		7.6	334.3
29.5		4.8	376.0
29.6		5.1	348.2
29.7		4.7	320.2
29.8		5.1	333.2

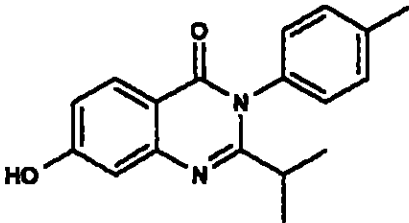
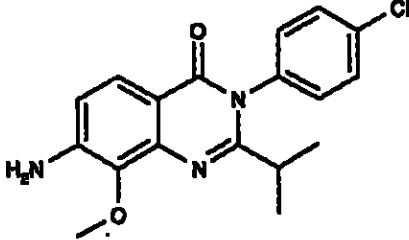
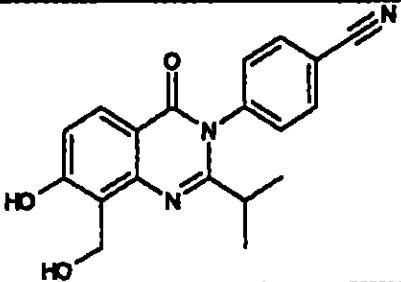
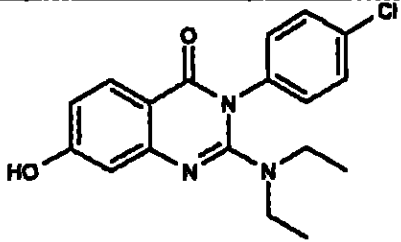
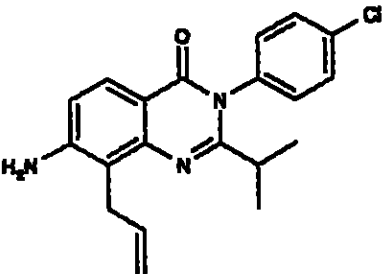
No.	Structure	HPLC Retention Time (in minutes)	(M + H) ⁺
29.9		4.3	350.3
29.10		5.2	359.3
29.11		4.5	364.4
29.12		5.0	432.2
29.13			340.2

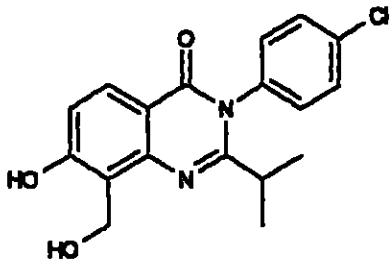
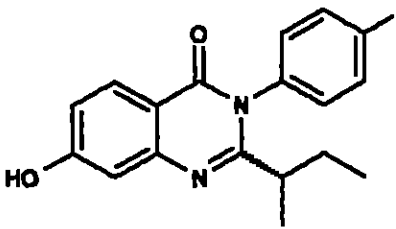
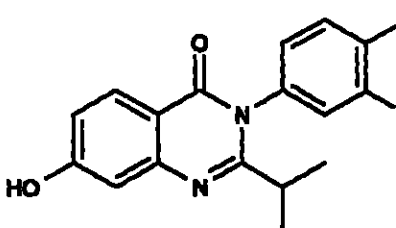
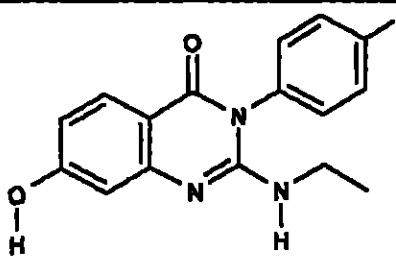
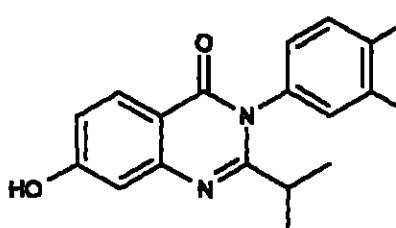
No.	Structure	HPLC Retention Time (in minutes)	(M + H) ⁺
29.14		6.1	343.0
29.15		5.8	441.2
29.16		4.0	350.3
29.17		6.0	441.0
29.18		5.2	373.4

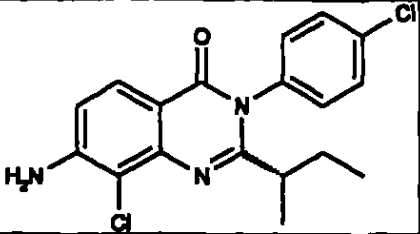
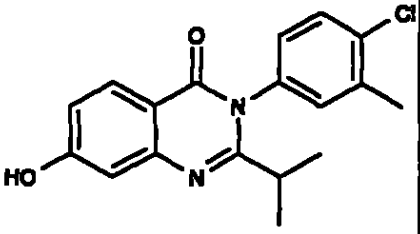
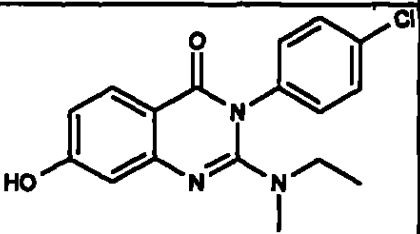
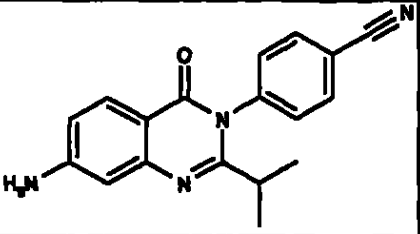
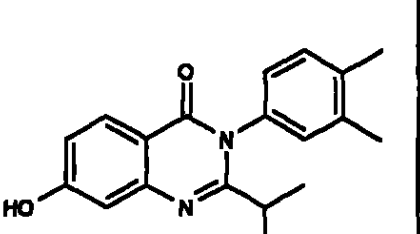
No.	Structure	HPLC Retention Time (in minutes)	(M + H) ⁺
29.19		6.4	356.3
29.20		5.0	339.2
29.21		4.4	333.1
29.22		4.3	329.2

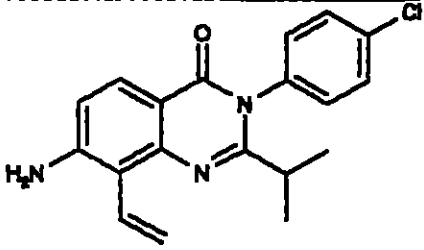
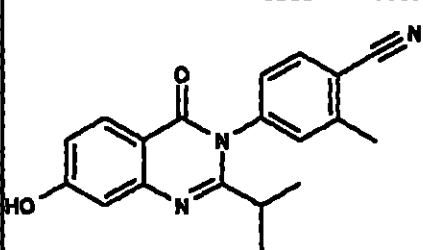
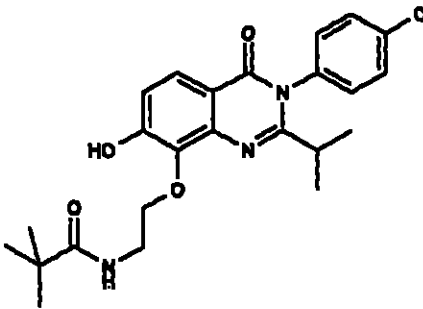
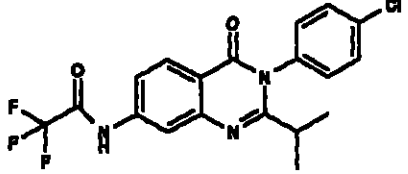
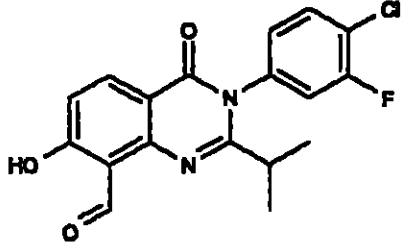
No.	Structure	HPLC Retention Time (In minutes)	(M + H) ⁺
29.23		6.5	357.9
29.24		4.8	359.3
29.25		5.8	474.4
29.26		6.3	390.3

No.	Structure	HPLC Retention Time (In minutes)	(M + H) ⁺
29.27		4.7	333.0
29.28		3.8	336.3
29.29		4.5	331.0
29.30		6.5	368.3
29.31		3.4	306.4

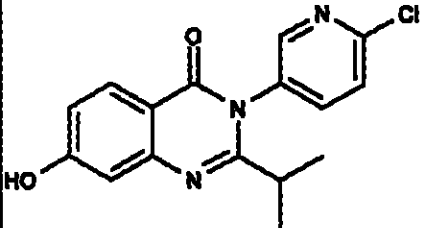
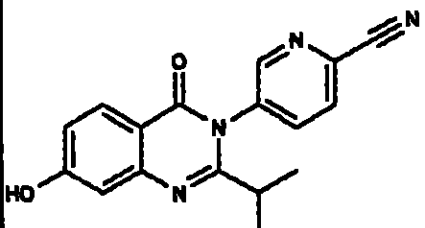
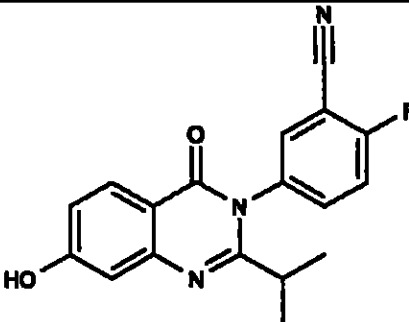
No.	Structure	HPLC Retention Time (In minutes)	(M + H) ⁺
29.32		3.9	295.3
29.33		4.8	345.0
29.34		3.5	336.3
29.35			345.2
29.36		6.1	354.2

No.	Structure	HPLC Retention Time (In minutes)	(M + H) ⁺
29.37		7.2	345.2
29.38		4.7	329.0
29.39		4.7	329.2
29.40			316.6
29.41		6.9	313.3

No.	Structure	HPLC Retention Time (in minutes)	(M + H) ⁺
29.42		5.9	363.1
29.43		4.7	329.2
29.44			331.2
29.45		3.1	305.3
29.46		3.9	309.3

No.	Structure	HPLC Retention Time (in minutes)	(M + H) ⁺
29.47		8.0	341.2
29.48		3.8	320.2
29.49		7.7	458.5
29.50		5.7	410.2
29.51		6.2	361.3

AS 26

No.	Structure	HPLC Retention Time (in minutes)	(M + H) ⁺
29.52		3.3	316.3
29.53		3.1	307.3
29.54		3.7	324.3

EXAMPLE 30**Preparation of soft gelatin capsules**

5'000 soft gelatin capsules, each comprising as active ingredient 0.05 g of one of the compounds of formula (Ia) mentioned in the preceding Examples, are prepared as follows:

Composition

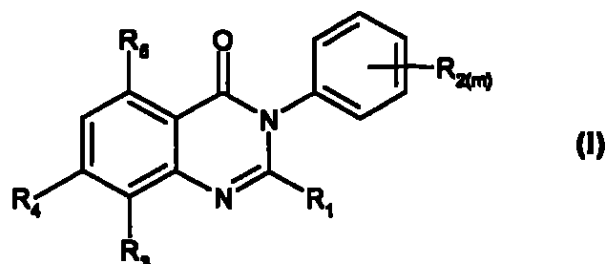
Active Ingredient 250 g

Lauroglycol® 2 l

The pulverized active ingredient is suspended in Lauroglykol® (propylene glycol laurate, Gattefossé S.A., Saint Priest, France) and ground in a wet pulverizer to produce a particle size of about 1-3 μm . 0.419 g portions of the mixture are then introduced into soft gelatin capsules using a capsule-filling machine.

Claims

1. A quinazolinone compound of the formula



wherein

R_1 is C_1 - C_6 alkyl, $(C_1$ - C_6 alkyl) C_1 - C_6 alkyl, di- $(C_1$ - C_6 alkyl) C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, $(C_1$ - C_6 alkyl)amino or di- $(C_1$ - C_6 alkyl)amino;

each R_2 , independently, is halogen, C_1 - C_6 alkyl, halogen-substituted C_1 - C_6 alkyl,

hydroxy C_1 - C_6 alkyl, cyano or a group $-C(=O)-R_{2a}$, where R_{2a} is C_1 - C_6 alkyl;

R_3 is hydrogen, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, hydroxy, hydroxy-substituted C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cycloalkyl, cyano, $-C(=O)H$, phenyl, $(C_3$ - C_6 cycloalkyl) C_1 - C_6 alkoxy, $(C_1$ - C_6 alkoxycarbonylamino) C_1 - C_6 alkoxy or $(C_1$ - C_6 alkylcarbonylamino) C_1 - C_6 alkoxy;

R_4 is hydroxy, esterified hydroxy, etherified hydroxy, amino, $(C_1$ - C_6 alkyl)amino, a group

$-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_{4a}$ or a group $-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_{4a}$, where R_{4a} is C_1 - C_6 alkyl or halogen-substituted C_1 - C_6 alkyl, or a group

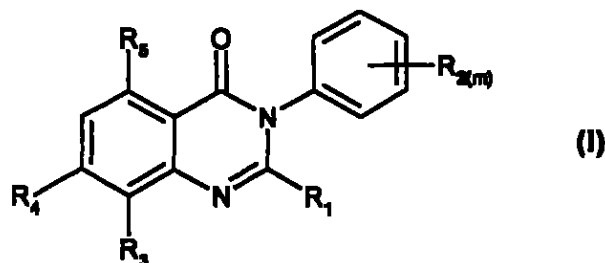
$-\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{R}_{4b}$, where R_{4b} is benzyl or phenylethyl;

R_5 is hydrogen or hydroxy; and

m is 1 or 2,

in free form or in salt form, and, where possible, in pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for use as a pharmaceutical for the treatment or prevention of a disease or condition in which vanilloid receptor activation plays a role or is implicated.

2. The use of a quinazolinone compound of the formula



wherein

R_1 is C_1 - C_6 alkyl, $(C_1$ - C_6 alkyl) C_1 - C_6 alkyl, di- $(C_1$ - C_6 alkyl) C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, $(C_1$ - C_6 alkyl)amino or di- $(C_1$ - C_6 alkyl)amino;

each R_2 , independently, is halogen, C_1 - C_6 alkyl, halogen-substituted C_1 - C_6 alkyl,

hydroxy C_1 - C_6 alkyl, cyano or a group $-C(=O)-R_{2a}$, where R_{2a} is C_1 - C_6 alkyl;

R_3 is hydrogen, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, hydroxy, hydroxy-substituted C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cycloalkyl, cyano, $-C(=O)H$, phenyl, $(C_3$ - C_6 cycloalkyl) C_1 - C_6 alkoxy, $(C_1$ - C_6 alkoxycarbonylamino) C_1 - C_6 alkoxy or $(C_1$ - C_6 alkylcarbonylamino) C_1 - C_6 alkoxy;

R_4 is hydroxy, esterified hydroxy, etherified hydroxy, amino, $(C_1$ - C_6 alkyl)amino, a group

$-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_{4a}$ or a group $-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_{4a}$, where R_{4a} is C_1 - C_6 alkyl or halogen-substituted C_1 - C_6 alkyl, or a group

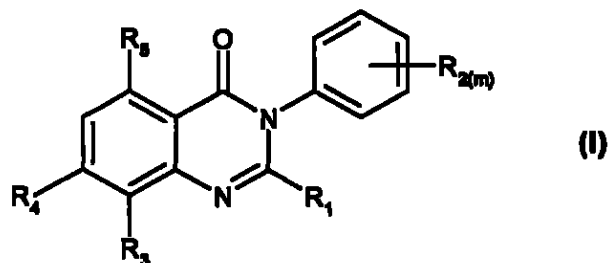
$-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{R}_{4b}$, where R_{4b} is benzyl or phenylethyl;

R_5 is hydrogen or hydroxy; and

m is 1 or 2,

in free form or in salt form, and, where possible, in pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease or condition, in which vanilloid receptor activation plays a role or is implicated.

3. A method for treating or preventing a disease or condition, in which vanilloid receptor activation plays a role or is implicated, comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a quinazolinone compound of the formula



wherein

R_1 is C_1 - C_8 alkyl, $(C_1$ - C_8 alkyl) C_1 - C_8 alkyl, di- $(C_1$ - C_8 alkyl) C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, $(C_1$ - C_8 alkyl)amino or di- $(C_1$ - C_8 alkyl)amino;

each R_2 , independently, is halogen, C_1 - C_8 alkyl, halogen-substituted C_1 - C_8 alkyl,

hydroxy C_1 - C_8 alkyl, cyano or a group $-C(=O)-R_{2a}$, where R_{2a} is C_1 - C_8 alkyl;

R_3 is hydrogen, halogen, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, hydroxy, hydroxy-substituted C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkoxy, C_3 - C_8 cycloalkyl, cyano, $-C(=O)H$, phenyl, $(C_3$ - C_8 cycloalkyl) C_1 - C_8 alkoxy, $(C_1$ - C_8 alkoxycarbonylamino) C_1 - C_8 alkoxy or $(C_1$ - C_8 alkylcarbonylamino) C_1 - C_8 alkoxy;

R_4 is hydroxy, esterified hydroxy, etherified hydroxy, amino, $(C_1$ - C_8 alkyl)amino, a group

$-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_{4a}$ or a group $-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_{4a}$, where R_{4a} is C_1 - C_8 alkyl or halogen-substituted C_1 - C_8 alkyl, or a group

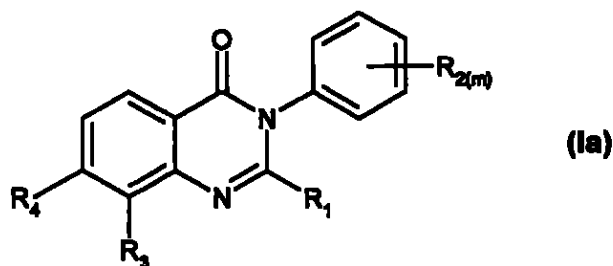
$-\text{N}-\text{H}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{R}_{4b}$, where R_{4b} is benzyl or phenylethyl;

R_5 is hydrogen or hydroxy; and

m is 1 or 2,

in free form or in salt form, and, where possible, in pharmaceutically acceptable acid addition salt form.

4. A quinazolinone compound of the formula



wherein

R_1 is C_1 - C_8 alkyl, $(C_1$ - C_8 alkyl) C_1 - C_8 alkyl, di- $(C_1$ - C_8 alkyl) C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, $(C_1$ - C_8 alkyl)amino or di- $(C_1$ - C_8 alkyl)amino;

each R_2 , independently, is halogen, C_1 - C_8 alkyl, halogen-substituted C_1 - C_8 alkyl,

hydroxy C_1 - C_8 alkyl, cyano or a group $-C(=O)-R_{2a}$, where R_{2a} is C_1 - C_8 alkyl;

R_3 is hydrogen, halogen, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, hydroxy, hydroxy-substituted C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkoxy, C_3 - C_8 cycloalkyl, cyano, $-C(=O)H$, phenyl, $(C_3$ - C_8 cycloalkyl) C_1 - C_8 alkoxy, $(C_1$ - C_8 alkoxycarbonylamino) C_1 - C_8 alkoxy or $(C_1$ - C_8 alkylcarbonylamino) C_1 - C_8 alkoxy;

R_4 is hydroxy, esterified hydroxy, etherified hydroxy, amino, $(C_1$ - C_8 alkyl)amino, a group

$-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_{4a}$ or a group $-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_{4a}$, where R_{4a} is C_1 - C_8 alkyl or halogen-substituted C_1 - C_8 alkyl, or a group

$-\text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{R}_{4b}$, where R_{4b} is benzyl or phenylethyl; and

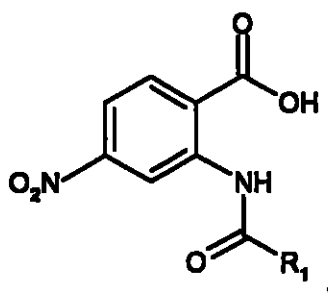
m is 1 or 2,

in free form or in salt form, and, where possible, in acid addition salt form.

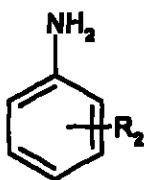
5. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 4, in free or salt form and, where possible, in pharmaceutically acceptable acid addition salt form, in association with a pharmaceutical carrier or diluent.

6. A process for the preparation of a compound of the formula Ia, as defined in claim 4, or a salt thereof, comprising:

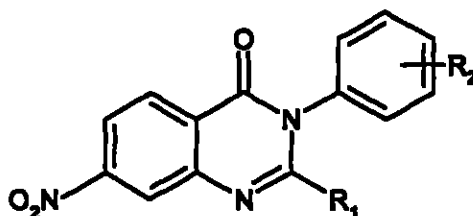
a) for the preparation of a compound of formula (Ia), where R_1 and R_2 are as defined in claim 4, R_3 is hydrogen, R_4 is amino and m is 1, condensing/cyclising an amide compound have the formula



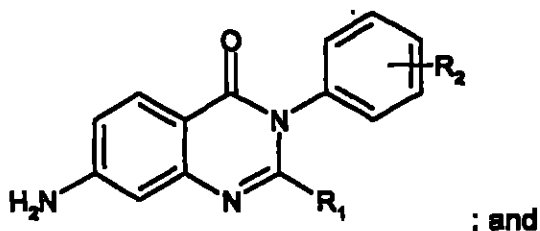
with a substituted aniline compound having the formula



in the presence of phosphorous trichloride to obtain a 7-nitro substituted quinazolin-4-one compound having the formula

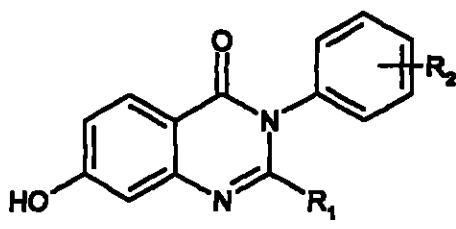


which compound is then reduced with glacial acetic acid and iron powder to obtain a 7-amino substituted quinazolin-4-one compound having the formula



; and

b) for the preparation of a compound of formula (Ia), where R_1 and R_2 are as defined in claim 4, R_3 is hydrogen, R_4 is hydroxy and m is 1, reducing the 7-amino substituted quinazolin-4-one compound prepared in a) above with concentrated sulfuric acid and sodium nitrite to obtain a 7-hydroxy substituted quinazolin-4-one compound having the formula



and recovering the corresponding compounds prepared in a) and b) in free or salt form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/006253

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/505 C07D239/88 A61P11/06 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
A	WO 03/014064 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; YURA, TAKESHI; MOGI, MUNETO; IKEGAMI, YUKA;) 20 February 2003 (2003-02-20) the examples	1-6
A	US 2003/158198 A1 (LEE ET AL) 21 August 2003 (2003-08-21) the examples	1-6
A	US 6 476 076 B1 (LEE JEEMOO ET AL) 5 November 2002 (2002-11-05) the examples	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim 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.

"B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 August 2005

Date of mailing of the international search report

05/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentkan 2
NL - 3850 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/006253

53

Box 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.: ³
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 3 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
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 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/006253

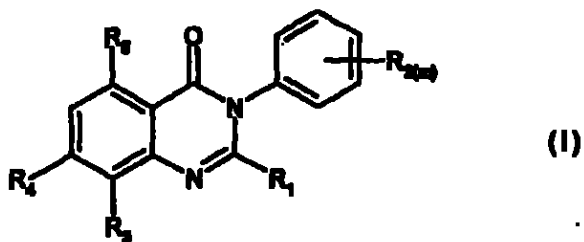
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03014064	A	20-02-2003	JP 2003055209 A	26-02-2003
			CA 2455754 A1	20-02-2003
			WO 03014064 A1	20-02-2003
			EP 1414788 A1	06-05-2004
			JP 2005501873 T	20-01-2005
			US 2004259875 A1	23-12-2004
US 2003158198	A1	21-08-2003	CA 2476936 A1	28-08-2003
			EP 1478363 A1	24-11-2004
			WO 03070247 A1	28-08-2003
			US 2004157849 A1	12-08-2004
			US 2004209884 A1	21-10-2004
US 6476076	B1	05-11-2002	AU 763824 B2	31-07-2003
			AU 2697600 A	14-09-2000
			CA 2363531 A1	31-08-2000
			CN 1342138 A	27-03-2002
			EP 1154989 A1	21-11-2001
			JP 2002537373 A	05-11-2002
			WO 0050387 A1	31-08-2000
			KR 2001014495 A	26-02-2001
			MX PA01008403 A	06-06-2003

5A

DERIVADOS DE QUINAZOLINONA ÚTILES COMO ANTAGONISTAS
VANILLOIDES

La presente invención se refiere al uso de derivados de
5 quinazolinona como antagonistas vanilloides, a ciertos derivados de
quinazolinona novedosos, a procesos para su preparación, a su uso
como productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que
los contienen.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso
10 de un compuesto de quinazolinona de la Fórmula:



15 en donde:

R₁ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6
átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de
20 carbono)-amino, ó di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino;

cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 6
átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido
por halógeno, hidroxil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, o un
grupo -C(=O)-R_{2a}, en donde R_{2a} es alquilo de 1 a 6 átomos de
25 carbono;

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquínilo de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, clano, $-C(=O)H$, fenilo, (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 R_4 es hidroxilo, hidroxilo esterificado, hidroxilo eterificado, amino, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, un grupo:

$$-N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_{4a} \quad \text{o un grupo} \quad -N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR_{4a},$$
 en donde R_{4a} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, o un grupo:

$$-N-\underset{\underset{H}{|}}{(CH_2)_2}-O-R_{4b},$$
 en donde R_{4b} es bencillo o fenil-etilo;

R_5 es hidrógeno o hidroxilo; y

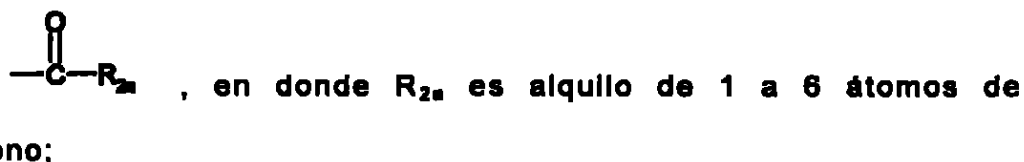
m es 1 ó 2, en forma libre o en forma de sal, y, donde sea posible, en forma de sal de adición de ácido, como un antagonista vanilloide.

20 En una modalidad especial del primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de quinazolinona de la Fórmula I, en donde:

R_1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo

de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ó cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

cada R_2 es Independientemente halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por tri-halógeno, hidroxil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo:



10 R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_4 es hidroxilo, hidroxilo esterificado, hidroxilo eterificado, amino, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, un grupo:

15 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{N}}}\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}R_{4a}$ o un grupo $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{N}}}\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—OR}_{4a}$, en donde R_{4a} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo:



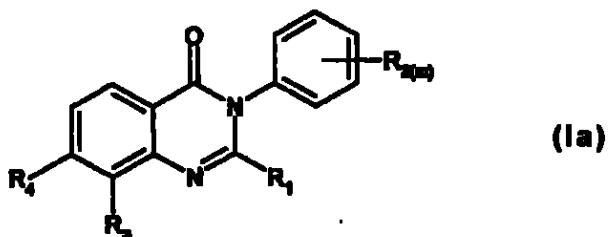
R_5 es hidrógeno o hidroxilo; y

20 m es 1 ó 2,

en forma libre o de sal, y, donde sea posible, en forma de sal de adición de ácido, como un antagonista vanilloide.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a novedosos compuestos de quinazolinona de la Fórmula:

25



5 en donde:

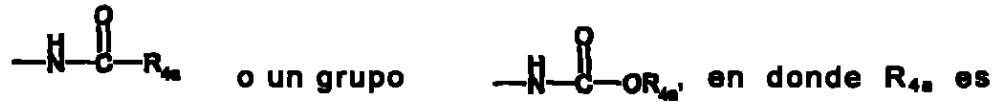
R_1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, ó di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino;

cada R_2 es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, hidroxí-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, o un grupo $-C(=O)-R_{2a}$, en donde R_{2a} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquínilo de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ciano, $-C(=O)H$, fenilo, (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

25 R_4 es hidroxilo, hidroxilo esterificado, hidroxilo eterificado,

amino, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, un grupo:



alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de
5 carbono sustituido por halógeno, o un grupo:



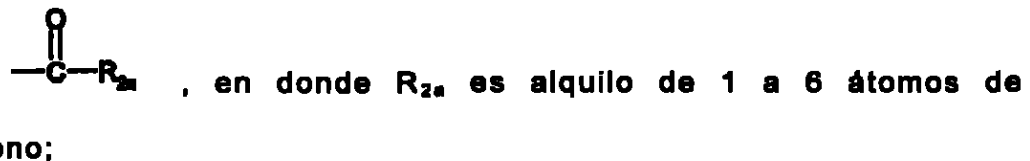
m es 1 ó 2,

en forma libre o en forma de sal, y, donde sea posible, en
forma de sal de adición de ácido.

10 En una modalidad especial del segundo aspecto, la presente
Invención se refiere a novedosos compuestos de quinazolinona de la
Fórmula Ia, en donde:

R_1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6
átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo
15 de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ó
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

cada R_2 es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 6
átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido
por tri-halógeno, hidroxil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un
20 grupo:



R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
25 hidroxilo, alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (cicloalquilo de 3 a

6 átomos de carbono)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_4 es hidroxilo, hidroxilo esterificado, hidroxilo eterificado, amino, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, un grupo:

5 —N—C(=O)—R_{4a} o un grupo —N—C(=O)—OR_{4a} , en donde R_{4a} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo:

$\text{—N(CH}_2\text{)}_m\text{—O—R}_{4b}$, en donde R_{4b} es bencilo o fenil-etilo; y m es 1 ó 2,

10 en forma libre o de sal, y, donde sea posible, en forma de sal de adición de ácido.

Los términos utilizados en esta memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

15 "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" denota alquilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, por ejemplo metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, o butilo terciario.

"Alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono" denota alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, o isopropoxilo.

20 "Halo" denota halógeno, el cual puede ser I, Br, Cl, ó F.

"Hidroxilo esterificado" denota aciloxilo, de preferencia alcanolloxilo de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente alcanolloxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

25 "Hidroxilo eterificado" denota alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos de quinazolinona de la invención existen en forma libre o de sal, y, donde sea posible, en forma de sal de adición de ácido. Se debe entender que la invención incluye a los compuestos de las Fórmulas (I) y (Ia), en forma libre o de sal, y, 5 donde sea posible, en forma de sal de adición de ácido. En relación con esto último, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas para uso farmacéutico de acuerdo con la invención incluyen, en particular, la sal de clorhidrato.

En las Fórmulas (I) y (Ia), se prefieren los siguientes 10 significados de una manera independiente, colectiva, o en cualquier combinación o sub-combinación:

(a) R_1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o 15 ciclopropilo;

(b) cada R_2 es independientemente cloro, flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por trifluoro, más preferiblemente trifluoro-metilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, más preferiblemente metil-carbonilo, o 20 hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente hidroxil-metilo;

(c) R_3 es hidrógeno, cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-alcoxilo de 1 a 4 átomos 25 de carbono; y

(d) R_4 es hidroxilo, amino, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, o un grupo —NH—C(=O)—R_{4a} , en donde R_{4a} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

en un tercer aspecto, la presente invención se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de la Fórmula (1a), como se ilustran en los siguientes esquemas de reacción:

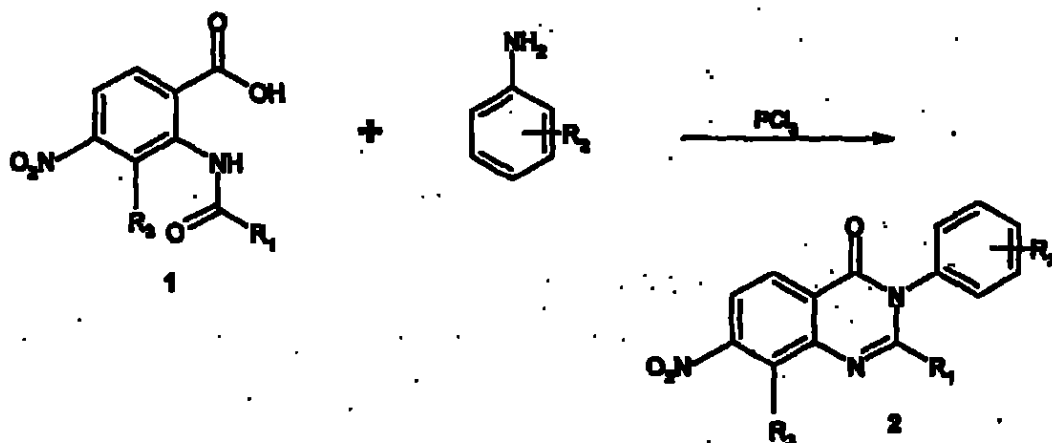
A. Para la preparación de los compuestos de la Fórmula (1a), en donde R_1 y R_2 son como se definen anteriormente, R_3 es como se define para un compuesto de la Fórmula 1, R_4 es amino, y m es 1.

10

Esquema A

Primer Paso:

15



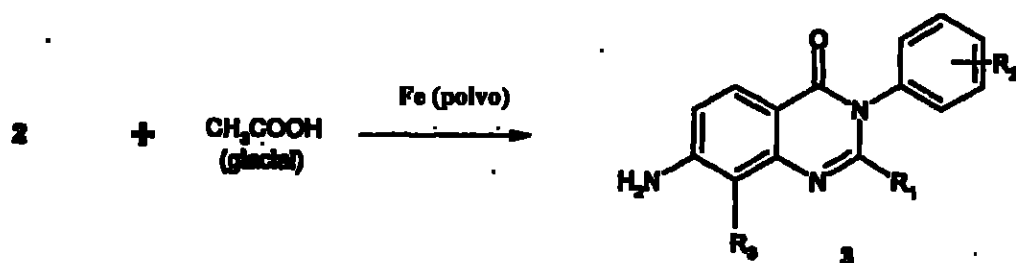
Descripción General:

20

El primer paso del Esquema A involucra la condensación/ciclación del compuesto de amida de la Fórmula 1, con un compuesto de anilina sustituida, en la presencia de tricloruro de fósforo, para obtener el compuesto de quinazolin-4-ona 3-nitro-sustituida de la Fórmula 2.

25

Segundo Paso:



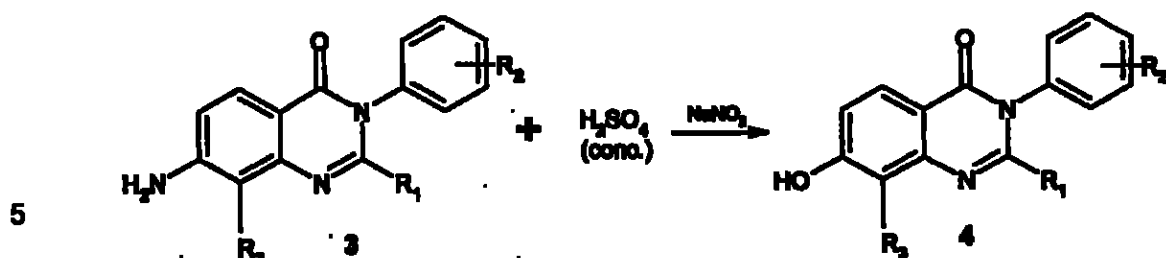
5

Descripción General:

El segundo paso del Esquema A involucra la reducción del compuesto de quinazolin-4-ona 7-nitro-sustituida de la Fórmula 2, con ácido acético glacial y polvo de hierro, para obtener el compuesto de quinazolin-4-ona 7-amino-sustituida de la Fórmula 3.

Las alquil-aminas, amidas, y carbamatos correspondientes, se pueden preparar mediante los métodos descritos en la literatura, utilizando un compuesto de la Fórmula 3. De una manera más particular, las alquil-aminas se pueden preparar sometiendo a un compuesto de la Fórmula 3 a alquilación reductiva, utilizando un aldehído o cetona apropiados. De una manera alternativa, un compuesto de la Fórmula 3 se puede hacer reaccionar con un haluro de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Las amidas se pueden preparar mediante la acilación de un compuesto de la Fórmula 3 con un cloruro de acilo apropiado. Los carbamatos se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula 3 con un cloroformato de alquilo apropiado.

B. Para la preparación de los compuestos de la Fórmula (Ia), en donde R_1 y R_2 son como se definen anteriormente, R_3 es como se define para un compuesto de la Fórmula I, R_4 es hidroxilo, y m es 1.

Esquema B**Descripción General:**

El Esquema B involucra la reacción de Sandmeyer del compuesto de quinazolin-4-ona 7-amino-sustituída de la Fórmula 3, el cual se preparó como se estipula en el Esquema A, con ácido sulfúrico concentrado y nitrito de sodio, para obtener el compuesto de quinazolin-4-ona 7-hidroxi-sustituída de la Fórmula 4.

Los compuestos de partida del Esquema A son compuestos conocidos que están comercialmente disponibles.

15 El procesamiento de las mezclas de reacción de acuerdo con los procesos anteriores, y la purificación de los compuestos así obtenidos, se pueden llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos conocidos.

20 Las sales de adición de ácido se pueden producir a partir de las bases libres de una manera conocida, y *viceversa*.

Los compuestos de las Fórmulas (I) y (Ia), en una forma ópticamente pura, se pueden obtener a partir de los racematos correspondientes de acuerdo con los procedimientos bien conocidos, por ejemplo HPLC con matriz quiral. De una manera alternativa, se pueden utilizar materiales de partida ópticamente puros.

Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo las mezclas de diaestereómeros, se pueden separar en sus isómeros correspondientes de una manera conocida por sí misma, por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas

5 diaestereoméricas, por ejemplo, se pueden separar en sus diaestereómeros individuales por medio de cristalización fraccionaria, cromatografía, distribución con solvente, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar ya sea al nivel del compuesto de partida, o bien en un compuesto de la

10 Fórmula (I) ó (Ia) mismo. Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diaestereoméricas, por ejemplo mediante formación de sal con un ácido quiral puro en enantiómeros, o por medio de cromatografía, por ejemplo mediante HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

15 En cualesquiera pasos de proceso adicionales, llevados a cabo según se desee, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deban tomar parte en la reacción, pueden estar presentes en una forma desprotegida, o se pueden proteger, por ejemplo, mediante uno o más de los grupos protectores mencionados más

20 adelante. Entonces los grupos protectores se remueven total o parcialmente de acuerdo con uno de los métodos descritos allí mismo.

Los grupos protectores pueden ya estar presentes en los precursores, y deben proteger a los grupos funcionales concernidos

25 contra las reacciones secundarias indeseadas. Es una característica

de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, a la remoción, típicamente mediante solvolisis, reducción, fotólisis, o también mediante la actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El experto sabe, o puede establecer fácilmente, cuáles grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente en la presente y más adelante en la presente.

La protección de estos grupos funcionales mediante grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de remoción se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, Londres y Nueva York (1973); T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, NY (1981); *The Peptides*; Volumen 3, E. Gross y J. Meienhofer, Editores, Academic Press, Londres y Nueva York (1981); *Methoden der organischen Chemie* (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4ª Edición, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974); H. D. Jakubke y H. Jeschelt, *Aminosäuren, Peptide, Proteine* (aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea (1982); y Jochen Lehmann, *Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate* (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

Todos los pasos de proceso descritos en la presente se pueden

llevar a cabo bajo condiciones de reacción conocidas, de preferencia bajo aquéllas específicamente mencionadas, en ausencia, o usualmente en la presencia de solventes o diluyentes, preferiblemente aquéllos que sean inertes para los reactivos
5 utilizados y que sea capaces de disolverlos, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación, o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, típicamente Intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma H^+ , dependiendo del tipo de reacción y/o de reactivos, a temperatura
10 reducida, normal o elevada, por ejemplo en el intervalo de $-100^{\circ}C$ a aproximadamente $190^{\circ}C$, de preferencia de aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo de $-80^{\circ}C$ a $60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, de $-20^{\circ}C$ a $40^{\circ}C$, o en el punto de ebullición del solvente utilizado, bajo presión atmosférica o en un recipiente
15 cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón o nitrógeno.

Los compuestos preferidos de la Fórmula (I) son aquéllos en donde:

R_1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 4
20 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R_2 es cloro, flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por trifluoro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, o hidroxí-alquilo de 1 a 4 átomos de
25 carbono;

R₃ es hidrógeno, cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

5 R₄ es hidroxilo, amino, o (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;

R₅ es hidrógeno o hidroxilo; y

m es 1 ó 2.

Los compuestos más preferidos de la Fórmula (I) son aquéllos
10 en donde:

R₁ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R₂ es cloro, flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluoro-
15 metilo, metil-carbonilo, o hidroximetilo;

R₃ es hidrógeno, cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R₄ es hidroxilo, amino, o (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;

20 R₅ es hidrógeno o hidroxilo; y

m es 1.

Los compuestos preferidos de la Fórmula (Ia) son aquéllos en
donde:

R₁ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 4
25 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o

cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R₂ es cloro, flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por trifluoro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, o hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R₃ es hidrógeno, cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R₄ es hidroxilo, amino, o (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino; y

m es 1 ó 2.

Los compuestos más preferidos de la Fórmula (Ia) son aquéllos en donde:

R₁ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R₂ es cloro, flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo, metil-carbonilo, o hidroxil-metilo;

R₃ es hidrógeno, cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R₄ es hidroxilo, amino, o (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino; y

m es 1.

Los compuestos todavía más preferidos de la Fórmula I ó Ia son los compuestos de los Ejemplos 1 a 29, en especial de los Ejemplos 1 a 28.

5 Otro aspecto de esta invención se refiere al hecho de que los compuestos de las Fórmulas (I) y (Ia), y sus sales farmacéuticamente aceptables, y, donde sea posible, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, tienen una actividad farmacológica benéfica, y por consiguiente, son útiles como productos
10 farmacéuticos. En particular, los compuestos de las Fórmulas (I) y (Ia) exhiben una actividad antagonista vanilloide humana. De una manera más particular, los compuestos de las Fórmula (I) y (Ia) son activos en el receptor TRPVI, como se demuestra por su capacidad para inhibir la capsaicina y la activación de un bajo pH del canal de
15 iones de TRPVI como sigue:

Las células de Ovario de Hámster Chino-K1 (CHO-K1), transfectadas para expresar el receptor TRPVI humano, de rata, o de conejillo de indias, se cultivaron en un Medio Esencial Mínimo (MEM), medio alfa, sin nucleósidos, complementado con suero fetal
20 de becerro (al 10 por ciento), L-glutamina 2 mM, 100 Unidades Internacionales/mililitro de penicilina, 100 microgramos/mililitro de estreptomicina, y de 350 a 700 microgramos/mililitro de geneticina. Todos los reactivos fueron suministrados por Invitrogen. Las células se cultivaron en matraces T-175 o en placas de visión Costar negras,
25 de 96 pozos, de fondo transparente, y se mantuvieron a 37°C en una

Incubadora humidificada al 90 por ciento con una atmósfera de CO₂ al 5 por ciento y aire al 95 por ciento. Las células se pasaron dos veces a la semana en una proporción de 1:10 a 1:20 para mantener el crecimiento continuo. Para la experimentación, las células se cosecharon hasta una confluencia de aproximadamente el 80 por ciento, y se aplicaron a las placas de visión a 40,000 células por pozo en 100 microlitros del medio, y se cultivaron durante la noche.

Ensayo de movilización de calcio

En el día del ensayo de capsaicina, se aspiró el medio, y las células se lavaron con 100 microlitros de N-2-(hidroxi-etil-piperazin-N'-[ácido 2-etan-sulfónico]) (HEPES) 10 mM, regulado con Solución de Sal Equilibrada de Hank (HBSS), pH de 7.4. Entonces las células se incubaron durante 40 minutos con 2.3 µM del tinte de enlace de calcio radiométrico fura-2/AM (de Molecular Probes), hecho en HBSS regulado con HEPES, conteniendo Pluronic F-127 al 0.01 por ciento. Para el ensayo del pH, se omitió el HEPES, y el pH del HBSS se ajustó a 7.4. Después de lavar dos veces con 100 microlitros de regulador de ensayo, las células se incubaron durante 10 minutos con 100 microlitros de los compuestos de prueba (hechos en HBSS, pH de 7.4, por duplicado, en concentraciones de entre 0.001 y 30 µM. Entonces la placa se colocó en una Molecular Devices Flexstation. El receptor TRPV1 se estimuló mediante la aplicación de capsaicina o de un pH bajo. Para la prueba del efecto de los compuestos para determinar el posible antagonismo, se utilizó capsaicina en la concentración EC₅₀ que era de 0.05 µM para el

receptor TRPV1 de rata, y de 0.1 μ M para el de ser humano y de conejillo de indias. Para los experimentos del pH, se agregó una solución regulada a un bajo pH [ácido 2-[N-morfolino] etan-sulfónico 60 mM (MES) en HBSS] a los pozos de ensayo, para dar un pH final de 5.5.

Para las determinaciones de los valores IC_{50} de antagonista (concentraciones de antagonista que inhiben las respuestas a un pH de 5.5 ó a la capsaicina por el 50 por ciento), se midieron cuando menos 10 concentraciones de antagonista por duplicado. La respuesta en la presencia del antagonista se calculó como un porcentaje de la respuesta de control a la capsaicina o a un bajo pH, y se graficó contra la concentración de antagonista. La IC_{50} se estimó mediante análisis de regresión no lineal para las curvas logísticas-sigmoidales mediante el software Activity-Base (versión 5.0.10), o Microcal Origin (versión 7.03). Estos valores se promediaron (promedios y error estándar del promedio) para cuando menos tres experimentos independientes.

Los compuestos de las Fórmulas (I) y (Ia), por ejemplo los compuestos de los Ejemplos 1 a 28, muestran una actividad antagonista del receptor TRPV1 que tiene valores IC_{50} en el intervalo de 0.004 a 30 μ M.

En vista de lo anterior, los compuestos de las Fórmulas (I) y (Ia) son útiles como bloqueadores del receptor vanilloide, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades y condiciones en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor vanilloide.

Estas condiciones Incluyen, en particular, dolor, por ejemplo dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), y dolor perioperativo (cirugía general, cirugía ginecológica).

5 Los compuestos de las Fórmulas (I) y (Ia) son particularmente útiles en el tratamiento o en la prevención de dolor crónico, en especial dolor inflamatorio, por ejemplo dolor inflamatorio crónico; enfermedades inflamatorias, por ejemplo enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva
10 crónica (COPD), o en asma; tos; incontinencia urinaria; migraña; trastornos viscerales, por ejemplo enfermedad inflamatoria del intestino; rinitis; cistitis, por ejemplo cistitis intersticial; pancreatitis, uveítis; trastornos inflamatorios de la piel; y artritis reumatoide.

Por consiguiente, los compuestos de las Fórmulas (I) y (Ia) son
15 útiles como antagonistas del receptor vanilloide, por ejemplo para el tratamiento de dolor de diversa génesis o etiología, y como agentes anti-inflamatorios y/o edémicos para el tratamiento de reacciones, enfermedades o condiciones inflamatorias, así como para el tratamiento de las respuestas alérgicas. Teniendo consideración de
20 su perfil analgésico/anti-inflamatorio, son útiles para el tratamiento de dolor inflamatorio, para el tratamiento de hiperalgesia, y en particular, para el tratamiento de dolor crónico severo. Por ejemplo, son útiles para el tratamiento de dolor, inflamación, y/o edema a consecuencia de trauma, por ejemplo asociado con quemaduras,
25 calambres, fracturas, o similares, subsecuente a intervención

quirúrgica, por ejemplo como analgésicos post-operativos, así como para el tratamiento de dolor inflamatorio de diversa génesis, por ejemplo para el tratamiento de osteoartritis y artritis reumatoide, y de enfermedad reumática, teno-sinovitis, y gota. Además son adecuados como analgésicos para el tratamiento del dolor asociado con, por ejemplo, angina, menstruación, o cáncer. Como agentes anti-inflamatorios/anti-edema, son además útiles, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos inflamatorios de la piel, por ejemplo psoriasis y eczema.

10 Como bloqueadores del receptor vanilloide, los compuestos de las Fórmulas (I) y (Ia) también son útiles como relajantes del músculo liso, por ejemplo para el tratamiento de espasmos del tracto gastrointestinal o útero, por ejemplo en la terapia de enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, o pancreatitis.

15 Los compuestos de las Fórmulas (I) y (Ia) son en particular útiles como agentes para la terapia de hiper-reactividad de las vías respiratorias, y para el tratamiento de eventos inflamatorios asociados con enfermedades de las vías respiratorias, en particular asma. En adición, los agentes de la invención, por ejemplo, se
20 pueden utilizar para el control, la restricción, o la reversión de hiper-reactividad de las vías respiratorias en asma.

 Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma tanto intrínseco
25 como en especial extrínseco. Por consiguiente, los compuestos de

las Fórmulas (I) y (Ia) son útiles para el tratamiento de asma alérgico, así como, por ejemplo, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional, asma inducido en seguida de infección bacteriana, otros asmas no alérgicos, y "síndrome de bebé jadeante".

5 La eficacia en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo del ataque asmático o broncoconstrictor agudo, y por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, por ejemplo otra
10 terapia anti-inflamatoria, por ejemplo corticosteroide; o broncodilatadora, por ejemplo adrenérgica- β 2.

 Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen además neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada por una
15 inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, y en particular bisinosis.

 Otras enfermedades y condiciones inflamatorias u obstructivas
20 de las vías respiratorias para las que se pueden utilizar los compuestos de las Fórmula (I) y (Ia) incluyen síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), enfermedad obstructiva crónica pulmonar o de las vías respiratorias (COPD ó COAD), y bronquitis. Los compuestos de las Fórmulas (I) y (Ia) también se
25 pueden utilizar para el tratamiento de rinitis alérgica y vasomotora.

En adición a lo anterior, los compuestos de las Fórmulas (I) y (Ia) también se indican para utilizarse en la terapia de choque séptico, por ejemplo como agentes anti-hipovolémicos y/o anti-hipotensivos; en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino; edema cerebral; dolor de cabeza; migraña; enfermedad inflamatoria de la piel, tal como eczema y psoriasis; trastornos inflamatorios del intestino, por ejemplo síndrome de intestino irritable; enfermedad de Crohn; colitis ulcerativa; y cistitis, por ejemplo cistitis intersticial, nefritis, y uveitis.

Los agentes de la invención son útiles en la prevención y el tratamiento de enfermedades y condiciones en donde tenga un papel o esté implicada la activación del VR1 humano, y por consiguiente, que sean susceptibles al tratamiento mediante la modulación (de preferencia el antagonismo) de los receptores VR1. Estas condiciones incluyen dolor crónico con un componente inflamatorio, tal como artritis reumatoide; dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis); dolor post-quirúrgico; dolor músculo-esquelético tal como fibromialgia; síndromes de dolor miofascial; dolor de cabeza, incluyendo migraña, dolor de cabeza agudo o crónico por tensión, dolor de cabeza por acumulación, dolor temporomandibular, y dolor del seno maxilar; dolor de oído, dolor de episiotomía; quemaduras, y en especial hiperalgesia primaria asociada con las mismas; dolor profundo y visceral, tal como dolor de corazón, dolor muscular, dolor de ojos, dolor orofacial, dolor abdominal, dolor ginecológico, tal como dismenorrea, y dolor de parto; dolor asociado con el tracto

urogenital, tal como cistitis y vulvadinia; trastornos inflamatorios de la piel, por ejemplo psoriasis y edema, o urticaria de origen no específico; dolor crónico asociado con lesión y/o enfermedades de los nervios que afecten al sistema nervioso, tal como dolor

5 neuropático asociado con neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, amputaciones ("dolor de miembro fantasma"), atrape de nervio y avulsiones del plexo braquial, dolor de la espalda baja, ciática y espondilitis anquilosante, distrofia simpática refleja, y otras lesiones crónicas de

10 nervios; síndromes de dolor regional complejo; dolor del sistema nervioso central, tal como dolor debido a daño de médula espinal o del tallo cerebral, o embolia; gota; dolor de cicatrización; dolor asociado con carcinoma, con frecuencia referido como dolor por cáncer; enfermedades respiratorias, incluyendo asma, aluminosis,

15 antracosis, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, por ejemplo Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; bronquitis crónica, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, bisinosis; rinitis, incluyendo rinitis alérgica, tal como rinitis de temporada y perenne, y rinitis no alérgica; tos, ya sea idiopática o

20 asociada con enfermedades respiratorias, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, fibrosis quística, cáncer, o alteraciones gastrointestinales, tales como reflujo gastroesofágico; enfermedades autoinmunes; trastornos gastrointestinales, incluyendo, pero no restringiéndose a, síndrome de intestino

25 irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, pancreatitis,

enfermedad inflamatoria del Intestino. Enfermedades del tracto urogenital, en particular cistitis; incontinencia urinaria, incluyendo hiper-reflexia detrusora de la vejiga e hipersensibilidad de la vejiga.

Para las indicaciones anteriormente mencionadas, la dosificación apropiada, por supuesto, variará dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado, del huésped, del modo de administración, y de la naturaleza y severidad de la condición que se esté tratando. Sin embargo, en general se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con una dosificación diaria de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 150, de preferencia de aproximadamente 0.1 miligramo/kilogramo a aproximadamente 100 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo del animal. En los mamíferos superiores, por ejemplo en los seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5,000, de preferencia de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 500 miligramos de un compuesto de las Fórmulas (I) y (Ia), convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma de liberación sostenida.

Los compuestos de las Fórmulas (I) y (Ia) se pueden administrar *in vivo* ya sea solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos efectivos en el tratamiento de enfermedades y condiciones en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor vanilloide, incluyendo inhibidores de ciclo-oxigenasa-2 (COX-2), tales como inhibidores específicos de COX-2, por ejemplo

78

celecoxib y rofecoxib; y fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs), por ejemplo ácido acetil-salicílico y derivados de ácido propiónico; anti-depresores tricíclicos, por ejemplo Anafranil, Asendin®, Aventyl®, Elavil®, Endep®, Norfranil®, Norpramin, 5 Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®, Tipramine®, Tofranil®, Vivactil, Tofranil-PM®, anti-convulsivos, por ejemplo carbamazepina, oxcarbazepina, y gabapentina; antagonistas de bradiquinina B1 ó B2; y agonistas de GABA_B, por ejemplo L-baclofeno.

Los agentes de la invención se pueden administrar *in vivo* ya sea solos o bien en combinación con otros agentes farmacéuticos, por ejemplo agentes efectivos en el tratamiento de las enfermedades y condiciones en donde tenga un papel o esté implicada la activación del VR1 humano, tales como inhibidores de ciclo-oxigenasa, incluyendo inhibidores específicos de COX-2 (por ejemplo, celecoxib, 15 lumiracoxib, y valdecoxib), o en fármacos anti-inflamatorios no esteroideos en general (NSAIDs) (por ejemplo, ácido acetil-salicílico, derivados de ácido propiónico), agentes anti-migraña, tales como agonistas de 5-HT₁ y antagonistas de CGRP, anti-depresores tricíclicos (por ejemplo, clomipramina, amoxapina, nortriptilina, 20 amitriptilina, imipramina, desipramina, doxepina, trimipramina, protriptilina), inhibidores selectivos de la absorción serotónica (por ejemplo, fluoxetina), inhibidores selectivos de la absorción de noradrenalina (por ejemplo, duloxepina), anti-convulsivos (por ejemplo, gabapentina, pregabalina, oxcarbazepina, carbamazepina), 25 agonistas de GABA_B (por ejemplo, L-baclofeno), opioides (por

ejemplo, morfina), agonistas del receptor CB₁, antagonistas del receptor de bradiquinina, antagonistas de la sustancia P.

Las composiciones farmacéuticas para la administración separada de los componentes de combinación, y para la
5 administración en una combinación fija, es decir, una sola composición galénica que comprenda cuando menos dos componentes de combinación, de acuerdo con la invención, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, y son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o
10 rectal, y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de cuando menos un componente de combinación farmacológicamente activo solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en especial adecuados para la aplicación enteral o
15 parenteral.

Las composiciones farmacéuticas contienen, por ejemplo, de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 99.9 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento de los ingredientes activos. Las
20 preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo aquéllas que estén en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas, incluyendo tabletas recubiertas con azúcar, cápsulas, supositorios, y ampolletas. Éstas se preparan de una manera conocida por sí
25 misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de

mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de un componente de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita constituir por sí mismo una cantidad efectiva, debido a que se puede alcanzar la cantidad efectiva necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

Un aspecto adicional de la presente invención involucra a las composiciones "novedosas" que comprenden un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula Ia, en forma libre o de sal, y, donde sea posible, en una forma de sal de adición de ácido.

De conformidad con lo anterior, la presente invención también proporciona:

(1) un compuesto de la Fórmula (I) ó (Ia), en forma libre o de sal, y, donde sea posible, en una forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como un bloqueador del receptor vanilloide, por ejemplo para utilizarse en cualquiera de las indicaciones particulares estipuladas anteriormente en la presente;

(2) Un compuesto de la Fórmula (I) ó (Ia), en forma libre o de sal, y, donde sea posible, en una forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicado el receptor vanilloide;

(3) Un método para el tratamiento de cualquiera de las

indicaciones particulares estipuladas anteriormente en la presente en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) ó (Ia), y, donde sea posible, en una forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable;

(4) Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicado el receptor vanilloide, el cual comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) ó (Ia), en forma libre o de sal, y, donde sea posible, en una forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable;

(5) El uso de un compuesto de la Fórmula (I) ó (Ia), en forma libre o de sal, y, donde sea posible, en una forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la actividad del receptor vanilloide;

(6) Un método como se estipula anteriormente en la presente, el cual comprende la co-administración, por ejemplo de una manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista del receptor vanilloide, por ejemplo un compuesto de la Fórmula (I) ó (Ia), en forma libre o de sal, y, donde sea posible, en una forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia de fármaco,

siendo esta segunda sustancia de fármaco, por ejemplo, para utilizarse en cualquiera de las indicaciones particulares estipuladas anteriormente en la presente; y

(7) Una combinación que comprende una cantidad
5 terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) ó (Ia),
en forma libre o de sal, y, donde sea posible, en una forma de sal de
adición de ácido farmacéuticamente aceptable, y una segunda
sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco,
por ejemplo, para utilizarse en cualquiera de las indicaciones
10 particulares estipuladas anteriormente en la presente.

En los siguientes Ejemplos, los cuales no pretenden limitar de
ninguna manera el alcance de la presente invención, se utilizan las
siguientes abreviaturas:

EtOAc = Acetato de etilo.

15 DCM = Dicloro-metano.

EJEMPLO 1

Preparación de 7-amino-3-(4-cloro-fenil)-2-isopropil-3H- quinazolin-4-ona

a) Preparación de la 3-(4-cloro-fenil)-2-isopropil-7-nitro-3H-
20 quinazolin-4-ona.

Una suspensión de isobutiramida del ácido 4-nitro-antranílico
(4 gramos, 15.8 milimoles), 4-cloro-anilina (2.2 gramos, 17.2
milimoles), y tricloruro de fósforo (5.6 mililitros) en tolueno (150
mililitros), se calienta a reflujo (temperatura del baño de 150°C)
25 durante 2 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura

ambiente, y luego se evapora a sequedad. El residuo se divide entre agua y EtOAc, y la fase acuosa se extrae (dos veces) con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan (Na_2SO_4), y se evaporan al vacío. La tritución con isopropil-éter
5 proporciona el compuesto deseado como un sólido color café.

b) Preparación del compuesto del título.

Una mezcla del compuesto preparado en el Ejemplo 1a anterior (2.4 gramos, 6.98 milimoles), polvo de hierro (1.16 gramos, 20.8 milimoles), y ácido acético glacial (70 mililitros), se agita a 50°C
10 durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, y luego se evapora al vacío a sequedad. El residuo se divide entre agua y EtOAc, y la fase acuosa se extrae (dos veces) con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan (Na_2SO_4), y se evaporan al vacío, para dar un
15 sólido color café. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea automatizada (elución en gradiente: EtOAc/DCM, del 0 al 50 por ciento), proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

$(\text{M}+\text{H})^+ = 314.2$; tiempo de retención en HPLC = 3.9 minutos.

20

EJEMPLO 2

Preparación de 3-(4-cloro-fenil)-7-hidroxi-2-isopropil-3H-quinazolin-4-ona

A una suspensión del compuesto del Ejemplo 1 (778 miligramos, 2.479 milimoles) en ácido sulfúrico concentrado/agua,
25 972 microlitros/1.4 mililitros, enfriada a una temperatura helada del

baño, se le agrega una solución de nitrito de sodio (188 miligramos) en agua (680 microlitros). La mezcla se agita durante 45 minutos de 0 a 5°C (temperatura interna), y luego se agrega al ácido sulfúrico/agua, 3/2 (5 mililitros), y se pre-calienta a 150°C. Después
5 de agitar durante 15 minutos, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra, y se extrae con EtOAc (tres veces). Los extractos en EtOAc combinados se lavan con agua, se secan (Na_2SO_4), y se evaporan, hasta obtener un sólido amarillo-naranja. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea automatizada
10 (elución en gradiente: EtOAc/hexano, del 0 al 25 por ciento), proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, MeOH-d_3): δ 7.91 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.25 (2H, $J = 9.5$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 2.3, 8.7$ Hz), 2.56 (1H, quinteto, $J = 6.7$ Hz), 1.11
15 (6H, d, $J = 6.7$ Hz); $(\text{M}+\text{H})^+ = 315.8$; tiempo de retención en HPLC = 4.2 minutos.

20

25

EJEMPLOS 3 A 28

Los compuestos de los Ejemplos 3 a 28 se pueden preparar de una manera análoga a la que se describe en los Ejemplos previos.

5

10

15

20

25

Ej.	Estructura	(M+H) ⁺	Tiempo de Retención en HPLC (en minutos)	Método de preparación
3		302.0	3.5	Esquemas A + B
4		356.3	5.6	Esquema A + Alquilación Reductiva
5		348.2	4.3	Esquema A
6		356.3	5.5	Esquema A + Alquilación Reductiva
7		370.3	6.2	Esquema A + Alquilación Reductiva

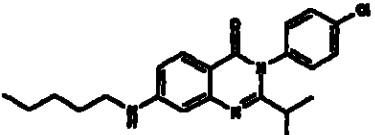
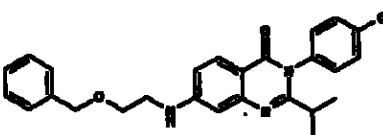
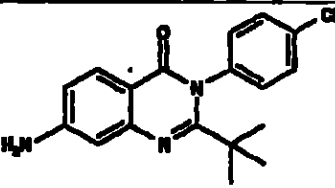
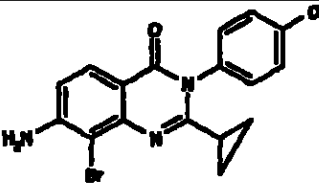
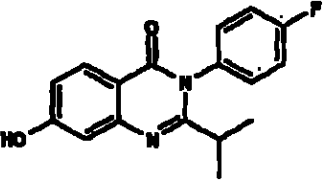
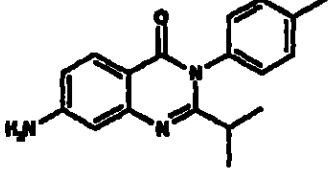
5

10

15

20

25

Ej.	Estructura	(M+H) ⁺	Tiempo de Retención en HPLC (en minutos)	Método de preparación
8		384.3	6.7	Esquema A + Alquilación Reductiva
9		448.3	6.2	Esquema A + Alquilación Reductiva
10		328.2	4.9	Esquema A
11		391.7	5.4	Esquema A + Halogenación selectiva
12		300.0	3.6	Esquemas A + B
13		295.0	3.4	Esquema A

Ej.	Estructura	(M+H) ⁺	Tiempo de Retención en HPLC (en minutos)	Método de preparación
5	14	349.0	4.6	Esquemas A + B
10	15	298.3	3.2	Esquema A
15	16	398.4	7.2	Esquema A + Alquilación Reductiva
20	17	384.3	5.1	
25	18	329.0	5.9	Esquema A
	19	297.0	3.1	Esquema A

5

10

15

20

25

Ej.	Estructura	(M+H) ⁺	Tiempo de Retención en HPLC (en minutos)	Método de preparación
20		313.9	4.1	Esquemas A + B
21		329.0	4.6	Esquemas A + B
22		350.2	5.3	Esquema A + B + Halogenación selectiva
23		341.0	4.7	Esquema A
24		341.0	4.6	Esquemas A + B
25		298.0	3.5	Esquemas A + B

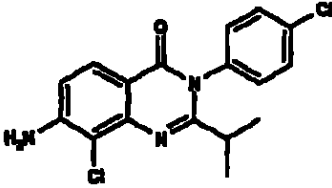
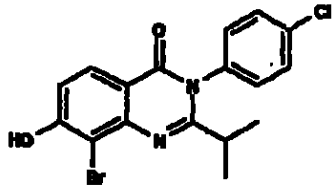
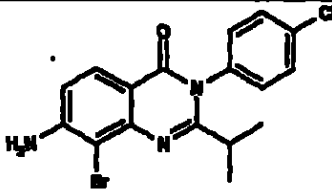
5

10

15

20

25

Ej.	Estructura	(M+H) ⁺	Tiempo de Retención en HPLC (en minutos)	Método de preparación
26		349.2	5.5	Esquema A + Halogenación selectiva
27		394.7	5.5	Esquema A + B + Halogenación selectiva
28		393.7	5.7	Esquema A + Halogenación selectiva

EJEMPLO 29

Los compuestos 29, 1 a 29.54 se pueden preparar de una manera análoga al descrito en los Ejemplos previos.

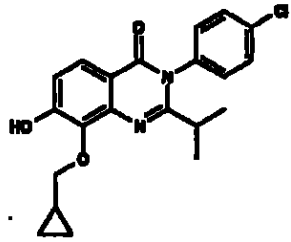
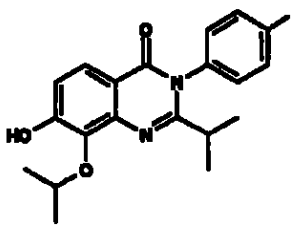
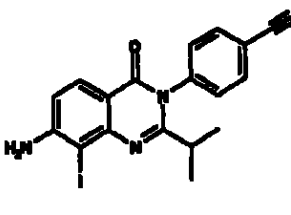
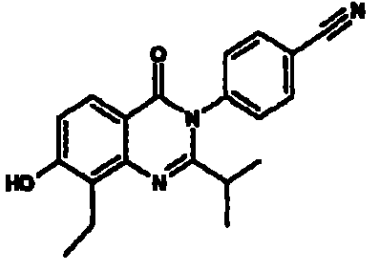
5

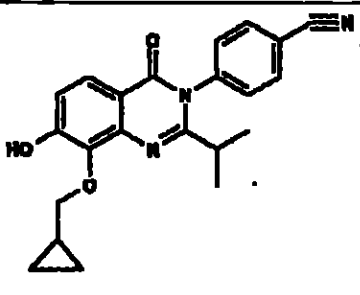
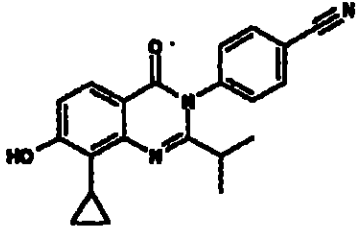
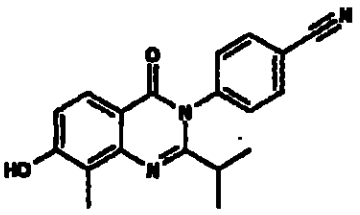
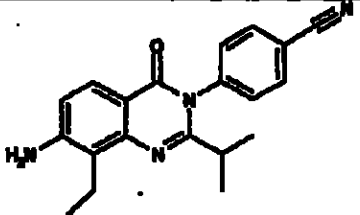
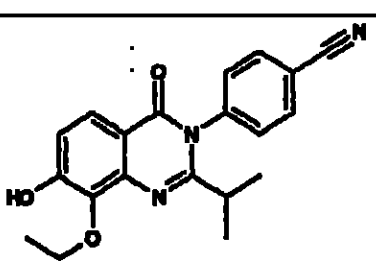
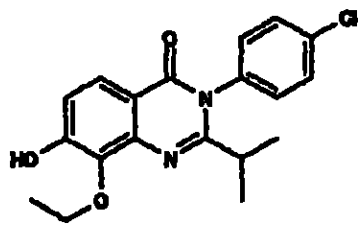
10

15

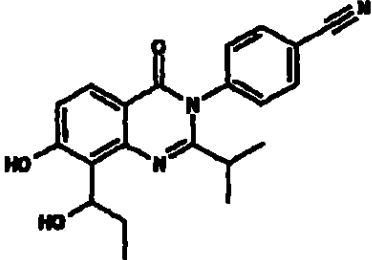
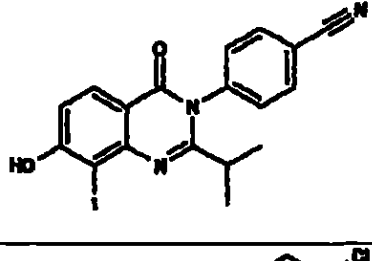
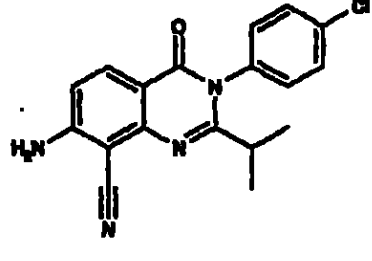
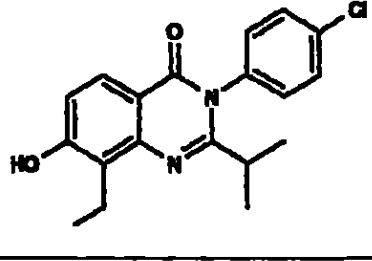
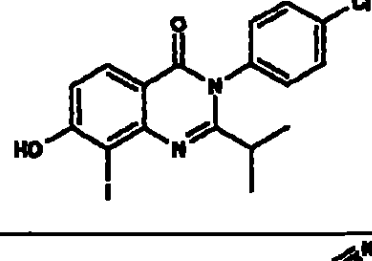
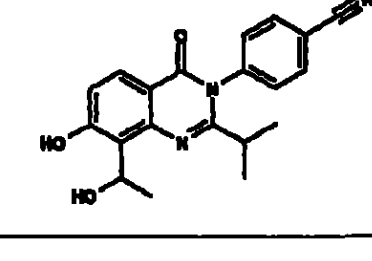
20

25

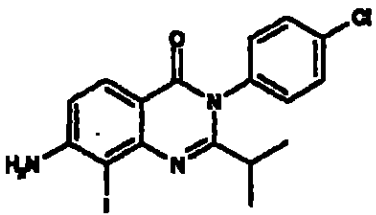
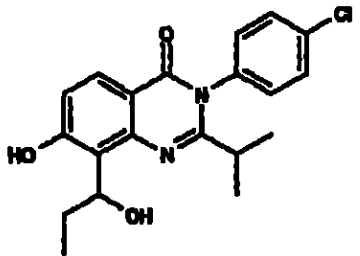
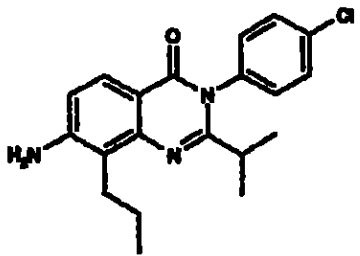
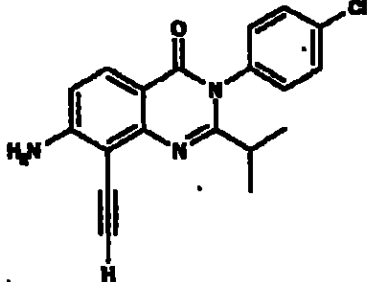
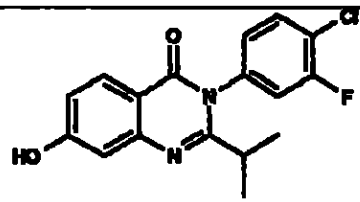
No.	Estructura	Tiempo de Retención en HPLC (en minutos)	(M+H) ⁺
29.1		5.7	385.3
29.2		8.0	373.4
29.3		5.2	431.1
29.4		7.6	334.3

5	29.5		4.8	376.0
	29.6		5.1	346.2
10	29.7		4.7	320.2
15	29.8		5.1	333.2
20	29.9		4.3	350.3
25	29.10		5.2	359.3

5

29.11		4.5	364.4
29.12		5.0	432.2
29.13			340.2
29.14		6.1	343.0
29.15		5.8	441.2
29.16		4.0	350.3

25

5	29.17		6.0	441.0
10	29.18		5.2	373.4
15	29.19		6.4	356.3
20	29.20		5.0	339.2
25	29.21		4.4	333.1

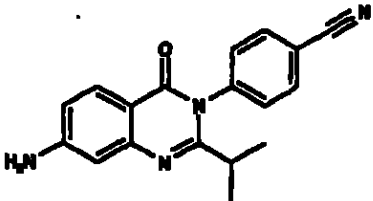
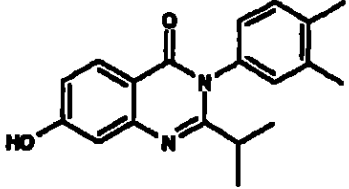
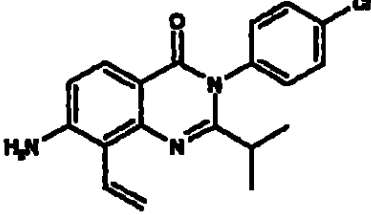
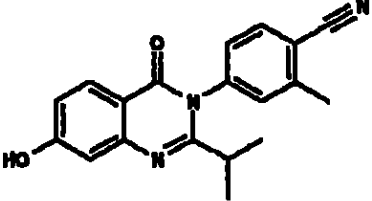
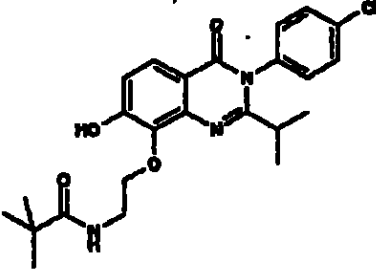
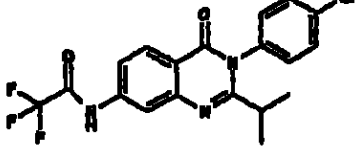
5

10

15

20

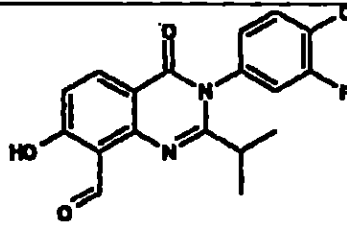
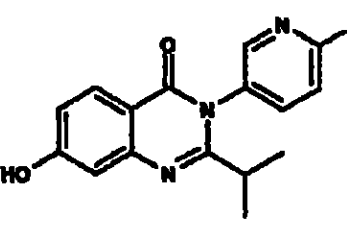
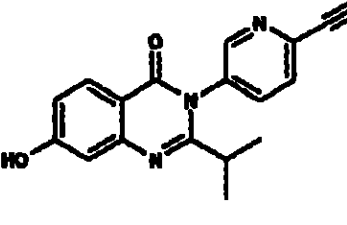
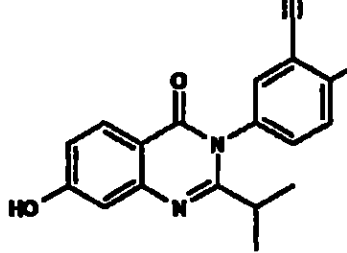
25

29.45		3.1	305.3
29.46		3.9	309.3
29.47		6.0	341.2
29.48		3.8	320.2
29.49		7.7	458.5
29.50		5.7	410.2

5

10

15

29.51		6.2	361.3
29.52		3.3	316.3
29.53		3.1	307.3
29.54		3.7	324.3

20

EJEMPLO 30

Preparación de cápsulas de gelatina blanda

25

Se preparan 5,000 cápsulas de gelatina blanda, cada una comprendiendo, como ingrediente activo, 0.05 gramos de uno de los compuestos de la Fórmula (Ia) mencionados en los ejemplos anteriores, como sigue:

Composición

Ingrediente activo 250 gramos

Lauroglycol® 2 litros.

El ingrediente activo pulverizado se suspende en el
5 Lauroglycol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé S. A., Saint
Priest, Francia), y se muele en un pulverizador húmedo para producir
un tamaño de partículas de aproximadamente 1 a 3 micras. Entonces
se introducen porciones de 0.419 gramos de la mezcla en cápsulas
de gelatina blanda, utilizando una máquina llenadora de cápsulas.

10

15

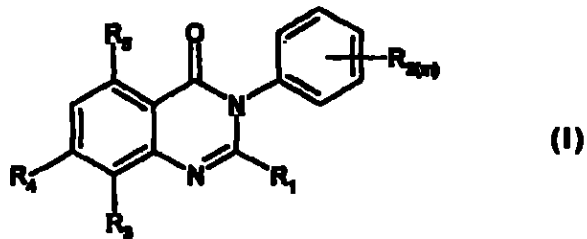
20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de quinazollinona de la Fórmula:

5



en donde:

R_1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, ó di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino;

cada R_2 es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, hidroxí-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, o un grupo $-C(=O)-R_{2a}$, en donde R_{2a} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ciano, $-C(=O)H$, fenilo, (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcoxilo de 1 a 6 átomos

de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_4 es hidroxilo, hidroxilo esterificado, hidroxilo esterificado, amino, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, un grupo:

5

—N—C(=O)—R_{4a} o un grupo —N—C(=O)—OR_{4a} , en donde R_{4a} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, o un grupo:

$\text{—N(CH}_2\text{)}_2\text{—O—R}_{4b}$, en donde R_{4b} es bencilo o fenil-etilo;

10

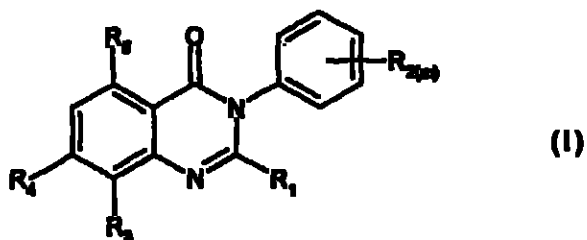
R_5 es hidrógeno o hidroxilo; y

m es 1 ó 2,

en forma libre o en forma de sal, y, donde sea posible, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para
15 utilizarse como un producto farmacéutico para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor vanilloide.

2. El uso de un compuesto de quinazolinona de la Fórmula:

20



en donde:

R_1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6
25 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo

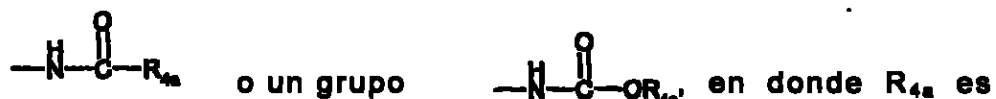
de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, ó di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino;

5 cada R_2 es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, hidroxil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, o un grupo $-C(=O)-R_{2a}$, en donde R_{2a} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ciano, $-C(=O)H$, fenilo, (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_4 es hidroxilo, hidroxilo esterificado, hidroxilo eterificado, amino, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, un grupo:

20



alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, o un grupo:



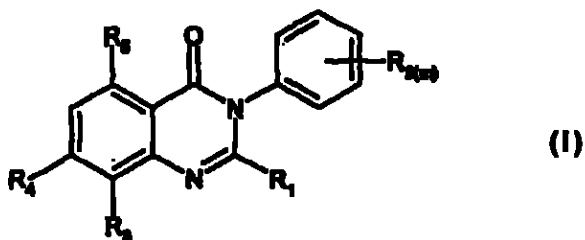
25

R_5 es hidrógeno o hidroxilo; y

m es 1 ó 2,

en forma libre o en forma de sal, y, donde sea posible, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como un producto farmacéutico para el tratamiento o la
5 prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor vanilloide.

3. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor vanilloide, el cual comprende administrar a un
10 mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de quinazolinona de la Fórmula:



15

en donde:

R₁ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, ó di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino;
20

cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, hidroxil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, o un
25 grupo -C(=O)-R_{2a}, en donde R_{2a} es alquilo de 1 a 6 átomos de

carbono;

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquínilo de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por
5 hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ciano, $-C(=O)H$, fenilo, (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-
10 alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_4 es hidroxilo, hidroxilo esterificado, hidroxilo eterificado, amino, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, un grupo:

$$-N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_{4a} \quad \text{o un grupo} \quad -N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR_{4a}, \quad \text{en donde } R_{4a} \text{ es}$$

15 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, o un grupo:

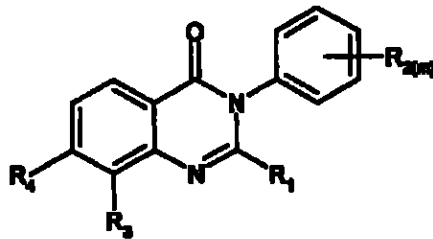
$$-N-(CH_2)_2-O-R_{4b}, \quad \text{en donde } R_{4b} \text{ es bencilo o fenil-etilo};$$

R_5 es hidrógeno o hidroxilo; y
20 m es 1 ó 2,

en forma libre o en forma de sal, y, donde sea posible, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de quinazollinona de la Fórmula:

25



(Ia)

5 en donde:

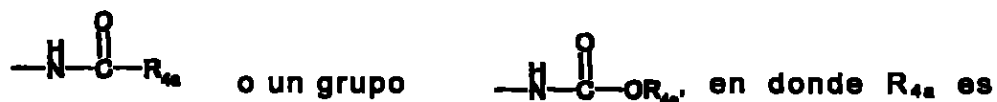
R_1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, ó di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino;

cada R_2 es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, hidroxil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, o un grupo $-C(=O)-R_{2a}$, en donde R_{2a} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquínilo de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ciano, $-C(=O)H$, fenilo, (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

25 R_4 es hidroxilo, hidroxilo esterificado, hidroxilo eterificado,

amino, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, un grupo:



alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de
5 carbono sustituido por halógeno, o un grupo:



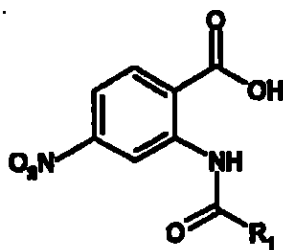
m es 1 ó 2,

en forma libre o en forma de sal, y, donde sea posible, en
forma de sal de adición de ácido.

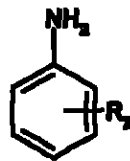
10 5. Una composición farmacéutica, la cual comprende un
compuesto de la reivindicación 4, en forma libre o de sal, y, donde
sea posible, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente
aceptable, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico.

6. Un proceso para la preparación de un compuesto de la
15 Fórmula Ia, como se define en la reivindicación 4, o una sal del
mismo, el cual comprende:

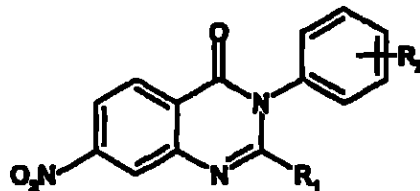
a) para la preparación de un compuesto de la Fórmula (Ia),
en donde R_1 y R_2 son como se definen en la reivindicación 4, R_3 es
hidrógeno, R_4 es amino, y m es 1, condensar/ciclar un compuesto de
20 amida que tiene la Fórmula:



25 con un compuesto de anilina sustituida que tiene la Fórmula:

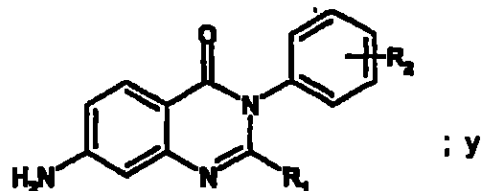


en la presencia de tricloruro de fósforo, para obtener un
 5 compuesto de quinazolin-4-ona 7-nitro-sustituida que tiene la
 Fórmula:



10

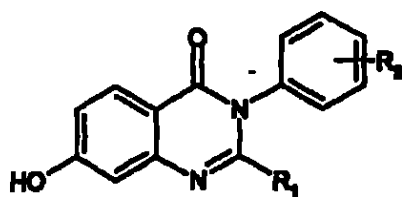
cuyo compuesto se reduce entonces con ácido acético glacial y
 polvo de hierro, para obtener un compuesto de quinazolin-4-ona 7-
 amino-sustituida que tiene la Fórmula:



15

b) para la preparación de un compuesto de la Fórmula (Ia),
 en donde R_1 y R_2 son como se definen en la reivindicación 4, R_3 es
 20 hidrógeno, R_4 es hidroxilo, y m es 1, reducir el compuesto de
 quinazolin-4-ona 7-amino-sustituida preparado en a) anterior, con
 ácido sulfúrico concentrado y nitrito de sodio, para obtener un
 compuesto de quinazolin-4-ona 7-hidroxi-sustituida que tiene la
 Fórmula:

25



5 y recuperar los compuestos correspondientes preparados en a) y b) en forma libre o de sal.

10

15

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de quinazolinona de la Fórmula (I), en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , y m son como se definen en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, en forma libre o en forma de sal, y, donde sea posible, en forma de sal de adición de ácido, como un vanilloide.

* * * * *

10

15

20

25

20. Nov. 2006

F/F M/D Inv. RF LE PA

Processed by M/D

20. Nov. 2006 INTERNATIONAL BUREAU

112

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)

16 November 2006 (16.11.2006)

Applicant's or agent's file reference

PN/4-33802A

International application No.

PCT/EP2005/006253

To:

ROTH, Peter, R.
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

08 June 2005 (08.06.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

United Kingdom

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

HART, Terance
Peakdale Molecular Limited
Peakdale Science Park
Sheffield Road
Chapel-en-le-Frith, High Peak SK23 0PG
United Kingdom

State of Nationality

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 has been added to the records as inventor for all States and applicant for US only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer

Rochaix Thomas

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Telephone No. +41 22 338 88 97

(Logo) **NOVARTIS**

Steve Braithwaite
Administrador CIP
steve_braithwaite@novartis.com

Novartis AG
Propiedad Intelectual Corporativa
CH-4002 Basilea
Suiza
Tel: +41 61 324 43 20
Fax: +41 61 322 75 32

Oficina Internacional de OMPI
Sección de Exámenes del TCP
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20

14 de noviembre de 2006

Su referencia: ----

Nuestra referencia:

Caso: PN-33802A WO-PCT
Solicitud Internacional Número PCT/EP2005/006253

Damas y Caballeros:

Hemos reevaluado las contribuciones inventivas del equipo detrás de la presente invención, y deseamos enmendar la lista de inventores y solicitantes como sigue:

Por favor agreguen al siguiente inventor y solicitante (para los Estados Unidos de América solamente):

Nueva dirección: HART Terance
Peakdale Molecular Limited
Peakdale Science Park
Sheffield Road
Chapel-en-le-Frith
High Peak, SK23 0PG
Reino Unido.

Agradeceríamos si pudieran atender este asunto mientras que la solicitud está todavía en la fase internacional, siendo el límite de tiempo de 30 meses de acuerdo con A22 PCT el 8 de diciembre de 2006.

Atentamente,
A nombre de la solicitante
La Representante
(Firmado)
LEON, Susanna GA 36671

PC 04/03

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

November 14, 2006

Your Ref:

Our Ref:

Case: PN/4 -33802A WO-PCT
International Application No. PCT/EP2005/006253

Ladies and Gentlemen

We have reassessed the inventive contributions of the team behind the present invention and wish to amend the list of inventors and applicants as follows:

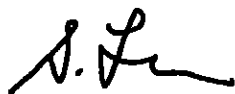
Please add the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: HART Terance
Peakdale Molecular Limited
Peakdale Science Park
Sheffield Road
Chapel-en-le-Frith
High Peak, SK23 0PG
United Kingdom

We would be grateful if you could attend to this matter whilst the application is still in the international phase, the 30 month time limit under A22 PCT being December 8, 2006.

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative



LEON, Susanna GA 36671

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PN/4-33802A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2005/006253	International filing date (day/month/year) 08/06/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/06/2004
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant. ✓
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant. ✓
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/505 C07D239/88 A61P11/06 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, 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.
A	WO 03/014064 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; YURA, TAKESHI; MOGI, MUNETO; IKEGAMI, YUKA;) 20 February 2003 (2003-02-20) the examples	1-6
A	US 2003/158198 A1 (LEE ET AL) 21 August 2003 (2003-08-21) the examples	1-6
A	US 6 476 076 B1 (LEE JEEWOO ET AL) 5 November 2002 (2002-11-05) the examples	1-6
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 August 2005		Date of mailing of the international search report 05/09/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Bakboord, J

116

Box 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.: 3
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 3 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
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 8.4(a).

Box 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.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03014064	A	20-02-2003	JP 2003055209 A	26-02-2003
			CA 2455754 A1	20-02-2003
			WO 03014064 A1	20-02-2003
			EP 1414788 A1	06-05-2004
			JP 2005501873 T	20-01-2005
			US 2004259875 A1	23-12-2004
US 2003158198	A1	21-08-2003	CA 2476936 A1	28-08-2003
			EP 1478363 A1	24-11-2004
			WO 03070247 A1	28-08-2003
			US 2004157849 A1	12-08-2004
			US 2004209884 A1	21-10-2004
US 6476076	B1	05-11-2002	AU 763824 B2	31-07-2003
			AU 2697600 A	14-09-2000
			CA 2363531 A1	31-08-2000
			CN 1342138 A	27-03-2002
			EP 1154989 A1	21-11-2001
			JP 2002537373 A	05-11-2002
			WO 0050387 A1	31-08-2000
			KR 2001014495 A	26-02-2001
			MX PA01008403 A	06-06-2003

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2005/008253

International filing date (day/month/year)
08.08.2005

Priority date (day/month/year)
08.08.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A81K31/505, C07D239/88, A81P11/06, A81P29/00

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Bakboord, J

Telephone No. +49 89 2399-2168



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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. 3

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 3 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 whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-6
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-6
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1, 2, 4-6
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

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

Claim 3 relates 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 this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

V Reasoned statement with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 The present invention relates to the use of quinazolinone derivatives as vanilloid antagonists.

V.2 Reference is made to the following documents:

D1: WO 03/014064 A

D2: US 2003/158198 A1

D3: US-B1-6 476 076

V.3 Novelty

Document D1 discloses N-phenyl-N-naphthyl urea derivatives as vanilloid receptor 1 antagonists.

Document D2 discloses isoquinolinyI urea derivatives as vanilloid receptor 1 antagonists.

Document D3 discloses (thio)urea derivatives as vanilloid receptor 1 antagonists.

A quinazolinone compound of formula I for use as a pharmaceutical is disclosed in none of the documents. Claim 1 therefore fulfills the requirements of Art 33(2) PCT.

The use of a quinazolinone compound of formula I for the manufacture of a medicament is disclosed in none of the documents. Claim 2 therefore fulfills the

requirements of Art 33(2) PCT.

A method for treating or preventing a disease comprising administering a compound of formula I is disclosed in none of the documents. Claim 3 therefore fulfills the requirements of Art 33(2) PCT.

A compound of formula I is disclosed in none of the documents. Claim 4 therefore fulfills the requirements of Art 33(2) PCT.

A pharmaceutical composition comprising a compound of formula I is disclosed in none of the documents. Claim 5 therefore fulfills the requirements of Art 33(2) PCT.

Claim 6 describes a process for the preparation of a compound of formula I and is novel by consequence.

V.4 Inventive step

Starting from documents D1-D3 the problem to be solved by the present application may be regarded as how to provide novel possibly improved vanilloid receptor modulators. The solution of the applicant resides in providing quinazolinone derivatives of formula I. The applicant shows on page 10 3rd paragraph that certain compounds of formula I show vanilloid receptor antagonist activity having IC_{50} values in the range of 0.004-30 μ M. As the compounds of formula I have not been made obvious by the prior art the solution of the applicant may be regarded as involving an inventive step (Art 33(3) PCT).

V.5 Industrial applicability

For the assessment of the present claim 3 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the

manufacture of a medicament for a new medical treatment.

OLARTE RAISBECK 061257


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-122177- -00000-0000
Fec: 2006-12-04 16:29:13 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTE VII
Ext: 378 FASE NACIONAL I
Aut 411 PRESENTACION Folios: 126

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

(71)**SOLICITANTE
(71)**Nombre: NOVARTIS AGDirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel,
Suiza.Nacionalidad o Domicilio: SUIZALugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295**INVENTOR (ES)
(72)**Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA**(86)****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/006253Fecha Junio 8, 2005Publicación Internacional No. WO 2005/120510 A1Fecha Diciembre 22, 2005**(54)****Título (54) DERIVADOS DE QUINAZOLINONA UTILES COMO ANTAGONISTAS**
VANILLOIDES.**Clasificación Internacional (51) A61K 31/505, C07D 239/88, A61P 11/06,**
29/00**Prioridad**SI ☒N ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Junio 8, 2004

(31) Número de Solicitud

0412769.2**(9)**Comprobante de pago No. 06 - 91.056Fecha Noviembre 28, 2006

3
127

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/006253

TIMOTHY JOHN RITCHIE
Wimblehurst Road, Horsham,
West Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

ANDREW JAMES CULSHAW
Wimblehurst Road, Horsham,
West Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

CHRISTOPHER THOMAS BRIAN
Wimblehurst Road, Horsham,
West Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

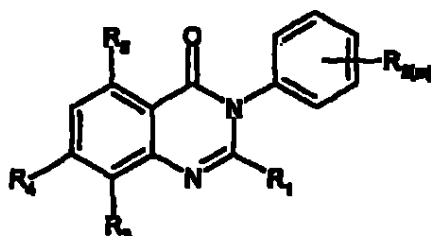
EDWARD KAROL DZIADULEWICZ
Wimblehurst Road, Horsham,
West Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

TERANCE HART
Peakdale Science Park
Sheffield Road
Chapel-en-le Frith, High Peak SK23 0PG
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de quinazolinona de la Fórmula:

5



(I)

en donde:

R_1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, ó di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino;

cada R_2 es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, hidroxil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, o un grupo $-C(=O)-R_{2a}$, en donde R_{2a} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ciano, $-C(=O)H$, fenilo, (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcoxilo de 1 a 6 átomos

de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_4 es hidroxilo, hidroxilo esterificado, hidroxilo esterificado, amino, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, un grupo:

5

—NH—C(=O)—R_{4a} o un grupo —NH—C(=O)—OR_{4a} , en donde R_{4a} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, o un grupo:

$\text{—N(CH}_2\text{)}_2\text{—O—R}_{4b}$, en donde R_{4b} es bencilo o fenil-etilo;

10

R_5 es hidrógeno o hidroxilo; y

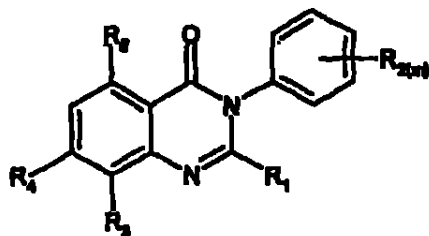
m es 1 ó 2,

en forma libre o en forma de sal, y, donde sea posible, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como un producto farmacéutico para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor vanilloide.

15

2. El uso de un compuesto de quinazolinona de la Fórmula:

20



(I)

en donde:

R_1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo

25

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

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 ☐

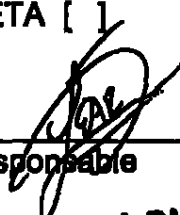
INCOMPLETA ☐

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 ☐


Firma Responsable

Fecha

04 DIC. 2006

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

131

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

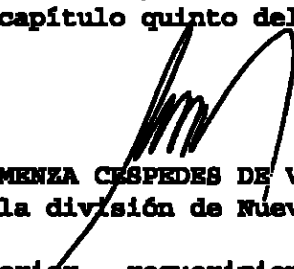
REFERENCIA	Radicación No.	6 122177
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/006253
	Fecha inicio fase nacional	08/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	884

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:

1. 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 No.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 _____.
lerazo 26 ENE 2007