



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

OK

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-12585

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "ANTAGONISTAS DUALES NK1/NK3 CONTRA LA ESQUIZOFRENIA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/44 C07D 213/82
A 61P 25/18

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 8 FEB 2007

FN. 06-03-2007

Publicación

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-012585- -00000-0000
Fee: 2007-02-08 16:59:22 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 379 FASENACIONAL/II
Art 411 PRESENTACION Folios: 138

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**
Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basilea, Suiza.
Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.
Lugar de Constitución: Suiza.
Teléfono: 3284270 Fax: 6069701
E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____
Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia
Teléfono: 3284270 Fax: 6069701
E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____
Número **39.690.713 TP 53.215**

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **SCHNIDER, Patrick.**
Dirección: Birnbaumweg 15, CH-4103 Bottmingen.
Nacionalidad o Domicilio: Suiza.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/008144

Fecha: 27/07/05

Publicación Internacional No. WO 2006/013050 A1

Fecha: 09/02/06

⑥

Título (54)

"ANTAGONISTAS DUALES NK1/NK3 CONTRA LA ESQUIZOFRENIA"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/44 C07D 213/82 A61P 25/18

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

08/08/04

04103794.6

⑨

Comprobante de Pago No. 07-6.816

Fecha: 23 de Enero de 2007

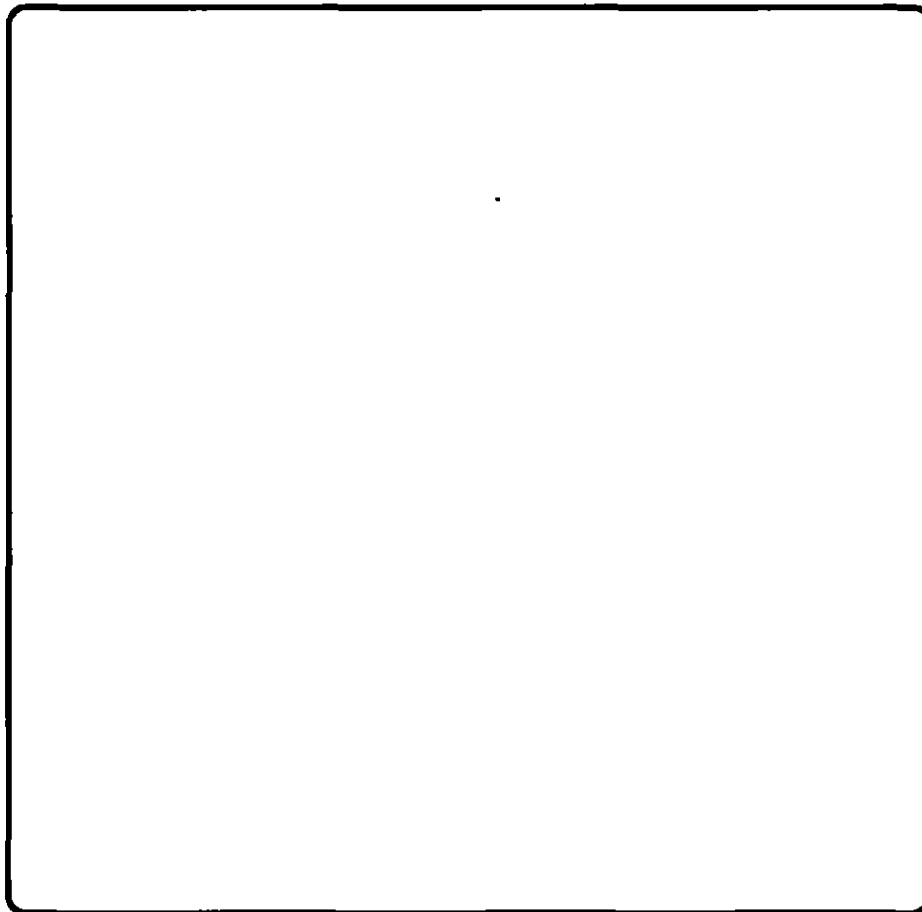
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicitud de concesión de la patente

NOMBRE: ALCIALI DREBATHICANTE

FIRMA

CO-39-391743

TP-53215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 6,818
FECHA : ENERO 23 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-012585- -00000-0000
Fec: 2007-02-08 16:58:22 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 138

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54692458	23/01/2007	5,274.220.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

3

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

3

TRADUCCION OFICIAL No.

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

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en Idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-06-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

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

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

COMO NOTARIO DEL CANTON DE BASEL STADT, HAJO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL

14 DIC 2006

PUBLIC MENDOZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Ursula Mucosha
Ursula Mercedes Mucosha T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12

Luc

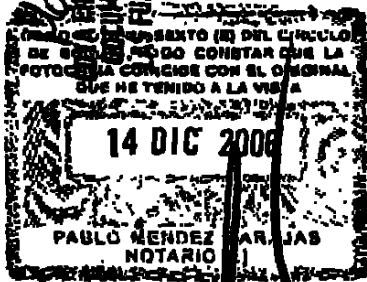
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651

Lucy Uncochea

COPIA FOTOGRAFICA
QUE HA SIDO APTA PARA
SER EMPLEADA EN EL
DOCUMENTO DESEMPENADO
POR LAS FUNCIONES INDICADAS



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

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

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

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

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

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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

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

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

Given and signed this 17th day of August 2006.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Sulza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien depidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Sulza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Sulza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Sulza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este Instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Sulza, Ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

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

Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted, for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

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

D. P. Kuster
Notar

17.08.2004
2 Fr.
Dr. Peter Kuster

Allg. Prot. - No. 20

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

COMO NOTARIO PERTENECIENTE AL CIRCULO DE SUJETA, PAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 2006
PABLO MENON BARAJAS
NOTARIO (S)

6

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

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. J. J. J.*

3. in his/her function as *all. not. not.*

4. and certified by the seal of the *Com. not.*

Certified, **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

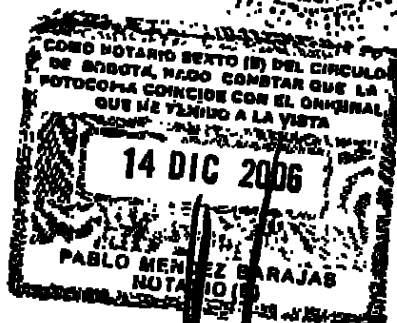
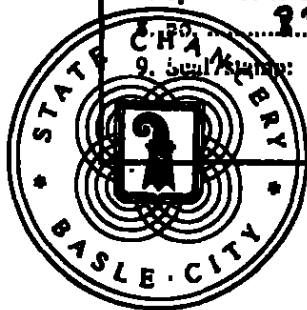
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

2235 / 13 276

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *P. J. J. J.*

.....
Hans Egg.



*Ref. folios 7, 8, 9, 10, 11
"Extrados y Trámites"*

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP2005/008144**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)**

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones: :

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 12
porque se relacionan con partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
ver INFORMACIÓN ADICIONAL hoja PCT/ISA/210
3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

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

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

- Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUACIÓN DE PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla II.2

Reivindicaciones Nos.: 12

La reivindicación 12 se lee "La invención como se ha descrito aquí" y se considera que carece de claridad de acuerdo con el Artículo 6 del PCT a tal punto que no se puede realizar una búsqueda significativa.

Más específicamente, no es claro qué materia-objeto adicional, esto es, materia que no está cubierta por las reivindicaciones 1 a 11, es abarcada por esta reivindicación.

Se dirige la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones relacionadas con invenciones respecto de las cuales no se ha establecido un Reporte Internacional de Búsqueda, no necesitan ser el objeto de un examen internacional preliminar (Regla 66.1(e) del PCT). Se advierte al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad Internacional de Examen Preliminar, es normalmente no realizar un examen preliminar sobre materia para la cual no se ha realizado ninguna búsqueda. Este es el caso, independientemente de si las reivindicaciones son o no modificadas tras la recepción del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II. Si la solicitud entra en la fase regional ante la EPO, se le recuerda al solicitante que debe llevarse a cabo una búsqueda durante el examen ante la EPO (ver Norma C-VI, 8.5 de la EPO), para superar los problemas que llevaron a la declaración del Artículo 17(2).

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/008144

10

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 02/085458 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 31 de Octubre de 2002 (2002-10-31)	10, 11
Y	resumen reivindicaciones 17, 18 página 17, línea 22 - línea 23	1, 6
X	WO 03/006016 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 23 de Enero de 2003 (2003-01-23)	10, 11
Y	resumen reivindicaciones 1, 16	1, 6
Y	WO 03/066635 A (GLAXO GROUP LIMITED; ALVARO, GIUSEPPE; DI FABIO, ROMANO; TRANQUILLINI) 14 de Agosto de 2003 (2003-08-14) página 11, línea 16 página 14, párrafo 7	1, 6
A	WO 02/16324 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 28 de Febrero de 2002 (2002-02-28) citado en la solicitud resumen	1-11
A	WO 02/08232 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 31 de Enero de 2002 (2002-01-31) citado en la solicitud resumen	1-11
A	GIARDINA GAM, GRUGNI M, RAVEGLIA LF: "Avances recientes en antagonistas del receptor de la neurokinina-3" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 10, no. 6, 2000, páginas 939-960, XP002349355 citado en la solicitud página 947, columna a mano derecha, último párrafo	1-11
P, X	WO 2005/002577 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; HOFFMANN, TORSTEN; KOBLET, ANDREAS; PETERS, J) 13 de Enero de 2005 (2005-01-13) resumen reivindicaciones 1, 54	1, 6, 9-11

15

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/008144

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 1035115	A	13-09-2000	EP SI 1394150 A1 1035115 T1	03-03-2004 28-02-2005
WO 0206236	A	24-01-2002	AU 7061901 A BR 0112475 A CA 2415890 A1 CN 1441782 A HK 1058198 A1 HR 20030003 A1 HU 0301311 A2 JP 2004504301 T MA 26929 A1 MX PA03000366 A NO 20030154 A NZ 523273 A PL 365684 A1 US 2002045642 A1 ZA 200210207 A	30-01-2002 29-07-2003 24-01-2002 10-09-2003 13-05-2005 28-02-2003 28-08-2003 12-02-2004 20-12-2004 27-05-2003 13-01-2003 27-08-2004 10-01-2005 18-04-2002 17-03-2004
WO 02085458	A	31-10-2002	BR 0209151 A CA 2444395 A1 CN 1503684 A JP 2004529931 T MX PA03009720 A US 2003004157 A1 ZA 200308110 A	13-07-2004 31-10-2002 09-06-2004 30-09-2004 29-01-2004 02-01-2003 17-01-2005
WO 03006016	A	23-01-2003	BR 0210893 A CA 2451566 A1 CN 1523988 A HR 20031071 A2 HU 0401210 A2 JP 2004536119 T MX PA04000278 A US 2003083345 A1 ZA 200400138 A	22-06-2004 23-01-2003 25-08-2004 30-06-2004 28-10-2004 02-12-2004 04-05-2004 01-05-2003 08-04-2005
WO 03066635	A	14-08-2003	AU 2003205753 A1 BR 0307123 A CA 2475619 A1 CN 1628115 A EP 1472256 A1 JP 2005524637 T US 2005176715 A1	02-09-2003 07-12-2004 14-08-2003 15-06-2005 03-11-2004 18-08-2005 11-08-2005
WO 0216324	A	28-02-2002	AU 1211802 A BR 0113173 A CA 2418868 A1 CN 1610670 A CZ 20030684 A3 HR 20030055 A2 HU 0301671 A2 JP 2004506718 T MX PA03001143 A NO 20030632 A NZ 523751 A PL 359849 A1 US 2002040040 A1	04-03-2002 24-06-2003 28-02-2002 27-04-2005 12-11-2003 28-02-2005 28-08-2003 04-03-2004 24-06-2003 07-02-2003 27-08-2004 06-09-2004 04-04-2002

16

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/008144

12

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0216324 A	ZA	200300614 A	22-04-2004
WO 0208232 A	31-01-2002	AU 8200501 A	05-02-2002
		BR 0112695 A	22-04-2003
		CA 2416874 A1	31-01-2002
		CN 1444589 A	24-09-2003
		CZ 20030528 A3	17-09-2003
		HK 1058360 A1	27-05-2005
		HR 20030031 A2	29-02-2004
		HU 0301272 A2	28-08-2003
		JP 2004504400 T	12-02-2004
		MA 26933 A1	20-12-2004
		MX PA03000367 A	27-05-2003
		NO 20030353 A	23-01-2003
		NZ 523452 A	30-07-2004
		PL 366173 A1	24-01-2005
		US 2002038030 A1	28-03-2002
		ZA 200300219 A	08-04-2004
WO 2005002577 A	13-01-2005	US 2005090533 A1	28-04-2005

19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/008144

13

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 12
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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.

AB

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 12

Claim 12 reads "The invention as hereinbefore described" and is considered to lack clarity under Article 6 PCT to such an extent that no meaningful search can be performed. More specifically, it is unclear which additional subject-matter, i.e. matter that is not already covered by claims 1 to 11, is encompassed by this claim.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

MA

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/008144

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/44 A61K31/4436 A61K31/4439 A61K31/444 C07D213/82
A61P25/18

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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 035 115 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 13 September 2000 (2000-09-13) cited in the application	10,11
Y	page 28; example 28 claim 9	1,6
X	WO 02/06236 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 24 January 2002 (2002-01-24)	10,11
Y	abstract claims 5-7 page 21; example 4	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.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 October 2005

Date of mailing of the international search report

27/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 8
NL - 8280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 631 631 ops nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Langer, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/008144

16

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/085458 A (F. HOFFMAN-LA ROCHE AG) 31 October 2002 (2002-10-31)	10,11
Y	abstract claims 17,18 page 17, line 22 - line 23	1,6
X	WO 03/006016 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 23 January 2003 (2003-01-23)	10,11
Y	abstract claims 1,16	1,6
Y	WO 03/066635 A (GLAXO GROUP LIMITED; ALVARO, GIUSEPPE; DI FABIO, ROMANO; TRANQUILLINI,) 14 August 2003 (2003-08-14) page 11, line 16 page 14, paragraph 7	1,6
A	WO 02/16324 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 28 February 2002 (2002-02-28) cited in the application abstract	1-11
A	WO 02/08232 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 31 January 2002 (2002-01-31) cited in the application abstract	1-11
A	GIARDINA GAM, GRUGNI M, RAVEGLIA LF: "Recent advances in neurokinin-3 receptor antagonists" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 10, no. 6, 2000, pages 939-960, XP002349355 cited in the application page 947, right-hand column, last paragraph	1-11
P,X	WO 2005/002577 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; HOFFMANN, TORSTEN; KOBLET, ANDREAS; PETERS, J) 13 January 2005 (2005-01-13) abstract claims 1,54	1,6,9-11

21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/008144

17

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1035115	A	13-09-2000	EP 1394150 A1 SI 1035115 T1	03-03-2004 28-02-2005
WO 0206236	A	24-01-2002	AU 7061901 A BR 0112475 A CA 2415890 A1 CN 1441782 A HK 1058198 A1 HR 20030003 A1 HU 0301311 A2 JP 2004504301 T MA 26929 A1 MX PA03000366 A NO 20030154 A NZ 523273 A PL 365684 A1 US 2002045642 A1 ZA 200210207 A	30-01-2002 29-07-2003 24-01-2002 10-09-2003 13-05-2005 28-02-2003 28-08-2003 12-02-2004 20-12-2004 27-05-2003 13-01-2003 27-08-2004 10-01-2005 18-04-2002 17-03-2004
WO 02085458	A	31-10-2002	BR 0209151 A CA 2444395 A1 CN 1503684 A JP 2004529931 T MX PA03009720 A US 2003004157 A1 ZA 200308110 A	13-07-2004 31-10-2002 09-06-2004 30-09-2004 29-01-2004 02-01-2003 17-01-2005
WO 03006016	A	23-01-2003	BR 0210893 A CA 2451566 A1 CN 1523988 A HR 20031071 A2 HU 0401210 A2 JP 2004536119 T MX PA04000278 A US 2003083345 A1 ZA 200400138 A	22-06-2004 23-01-2003 25-08-2004 30-06-2004 28-10-2004 02-12-2004 04-05-2004 01-05-2003 08-04-2005
WO 03066635	A	14-08-2003	AU 2003205753 A1 BR 0307123 A CA 2475619 A1 CN 1628115 A EP 1472256 A1 JP 2005524637 T US 2005176715 A1	02-09-2003 07-12-2004 14-08-2003 15-06-2005 03-11-2004 18-08-2005 11-08-2005
WO 0216324	A	28-02-2002	AU 1211802 A BR 0113173 A CA 2418868 A1 CN 1610670 A CZ 20030684 A3 HR 20030055 A2 HU 0301671 A2 JP 2004506718 T MX PA03001143 A NO 20030632 A NZ 523751 A PL 359849 A1 US 2002040040 A1	04-03-2002 24-06-2003 28-02-2002 27-04-2005 12-11-2003 28-02-2005 28-08-2003 04-03-2004 24-06-2003 07-02-2003 27-08-2004 06-09-2004 04-04-2002

22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2005/008144

18

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0216324 A		ZA 200300614 A	22-04-2004
WO 0208232 A	31-01-2002	AU 8200501 A	05-02-2002
		BR 0112695 A	22-04-2003
		CA 2416874 A1	31-01-2002
		CN 1444589 A	24-09-2003
		CZ 20030528 A3	17-09-2003
		HK 1058360 A1	27-05-2005
		HR 20030031 A2	29-02-2004
		HU 0301272 A2	28-08-2003
		JP 2004504400 T	12-02-2004
		MA 26933 A1	20-12-2004
		MX PA03000367 A	27-05-2003
		NO 20030353 A	23-01-2003
		NZ 523452 A	30-07-2004
		PL 366173 A1	24-01-2005
		US 2002038030 A1	28-03-2002
		ZA 200300219 A	08-04-2004
WO 2005002577 A	13-01-2005	US 2005090533 A1	28-04-2005

23

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
9 de Febrero de 2006 (09.02.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/013050 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/44,
31/4436, 31/4439, 31/444, C07D 213/82, A61P 25/18

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, 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, GE, 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.

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/008144

(22) Fecha de Registro Internacional:
27 de Julio de 2005 (27.07.2005)

(25) Idioma de Registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
04103794.6 6 de Agosto de 2004 (06.08.2004) EP

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

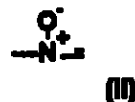
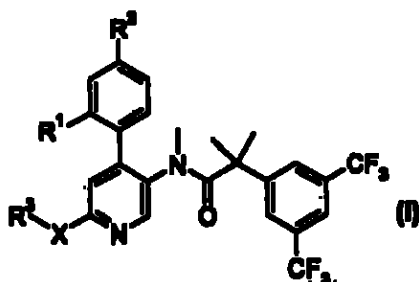
Publicada:
— con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventor; e
(73) Inventor/Solicitante (para Estados Unidos de América solamente): SCHNIDER, Patrick [CH/CH]; Birnbaumweg 15, CH-4103 Bottmingen (CH).

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

(74) Agente: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(54) Título: ANTAGONISTAS DUALES NK1/NK3 CONTRA LA ESQUIZOFRENIA



(57) Resumen: La presente invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula general (I) en donde R¹ es alquilo inferior o halógeno; R² es hidrógeno o halógeno; R³ -(CHR')_nOH, fenilo, opcionalmente sustituido por -(CHR')_nOH, o es un anillo heterocíclico, saturado, parcialmente saturado o aromático de 5 o 6 miembros con un heteroátomo, seleccionado del grupo consistente de -N(R⁴)-, -N=, fórmula (II), -S- o -S(O)_n, y cuyos anillos son opcionalmente sustituidos por -(CHR')_nOH; R' es independientemente de "n" hidrógeno o -(CH₂)_nOH; R⁴ es hidrógeno, -S(O)_n-alquilo inferior o -C(O)- alquilo inferior; X es -O-, -CH₂O-, -S- o un enlace; n es 1 o 2; o sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismos, para la preparación de medicamentos para el tratamiento de esquizofrenia.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 February 2006 (09.02.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/013050 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/44,
31/4436, 31/4439, 31/444, C07D 213/82, A61P 25/18

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/008144

(22) International Filing Date: 27 July 2005 (27.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 04103794.6 6 August 2004 (06.08.2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CII]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventor: and
(75) Inventor/Applicant (for US only): SCHNIDLER, Patrick
[CH/CII]; Birsebaumweg 15, CH-4103 Bottmingen (CH).

(74) Agents: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

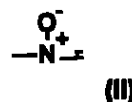
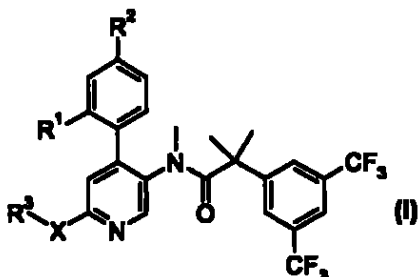
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, 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.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GI,
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, LV, 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, TO).

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: DUAL NK1/NK3 ANTAGONISTS AGAINST SCHIZOPHRENIA



(57) Abstract: The present invention relates to the use of compounds of the general formula (I) wherein R¹ is lower alkyl or halo-
gen; R² is hydrogen or halogen; R³-(CHR')_nOH, phenyl, optionally substituted by -(CHR')_nOH, or is a saturated, partial saturated or
aromatic 5- or 6-membered heterocyclic ring with one heteroatom, selected from the group consisting of N(R'), -N-, formula (II),
-S- or -S(O)₂, and which rings are optionally substituted by -(CHR')_nOH; R' is independently from "n" hydrogen or - (CH₂)_nOH;
R⁴ is hydrogen, -S(O)₂-lower alkyl or -C(O)-lower alkyl; X is -O-, -CH₂O-, -S- or a bond; n is 1 or 2; or to pharmaceutically active
acid-addition salts thereof, for the preparation of medicaments for the treatment of schizophrenia.

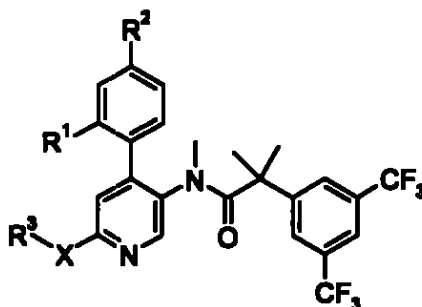
WO 2006/013050 A1

20

**CAPÍTULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCIÓN**

Reivindicaciones

1. El uso de compuestos de fórmula general



I

en donde

- 5 R¹ es alquilo inferior o halógeno;
 R² es hidrógeno o halógeno;
 R³ -(CHR')_nOH, fenilo, opcionalmente sustituido por
 -(CHR')_nOH, o es un anillo heterocíclico, saturado,
 parcialmente saturado o aromático de 5 o 6 miembros
 10 con un heteroátomo, seleccionado del grupo consistente
 de -N(R⁴)-, -N=, -N⁺, -S- o -S(O)₂, y cuyos anillos
 son opcionalmente sustituidos por -(CHR')_nOH;
 R' es independientemente de "n" hidrógeno o -(CH₂)_nOH;
 R⁴ es hidrógeno, -S(O)₂-alquilo inferior o -C(O)- alquilo
 15 inferior;
 X es -O-, -CH₂O-, -S- o un enlace;
 n es 1 o 2;
 o sales de adición ácida farmacéuticamente activas de
 los mismos, para la preparación de medicamentos para el
 20 tratamiento de esquizofrenia.

2. El uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es -O- o -CH₂O-.

3. El uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con la

reivindicación 2, en donde los compuestos son

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

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-
5 6-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida o

(S)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
metil-fenil)-6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-N-
metil-isobutiramida.

10 4. El uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde X es -S-.

5. El uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 4, en donde el compuesto es

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
15 metil-fenil)-6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-il]-N-
metil-isobutiramida.

6. El uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde X es un enlace y R³ es un anillo
heterocíclico, saturado, parcialmente saturado o aromático
20 de 5 o 6 miembros con un heteroátomo, seleccionado del gru-
po consistente en -N(R⁴)-, -N=, $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{N}}^+}$, -S- o -S(O)₂, y cuyos
anillos están opcionalmente sustituidos por -(CHR')_nOH.

7. El uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 6, en donde los compuestos son:

25 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
metil-fenil)-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
metil-fenil)-1'-oxi-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-

isobutiramida,

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

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

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

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

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,
15

(RS)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

20 (RS)-N-[1'-acetil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-
25 metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida o

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
5 cación 1, cuyos compuestos son

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

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-piridin-3-il]-N-metil-
10 isobutiramida o

(S)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-il]-N-
15 metil-isobutiramida.

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

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-oxi-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-
20 isobutiramida,

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

25 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5'-hidroximetil-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

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

metil-fenil)-2'-hidroximetil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

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

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

(RS)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-
10 2-metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

(RS)-N-[1'-acetil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,

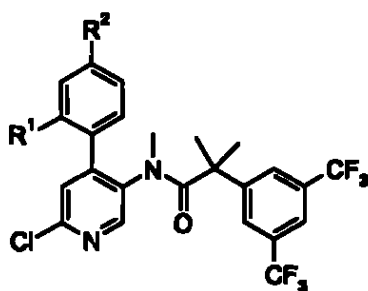
15 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida o
20

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

9. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I
25 como se define en las reivindicaciones 1 a 8, cuyo proceso comprende

a) reaccionar un compuesto de fórmula

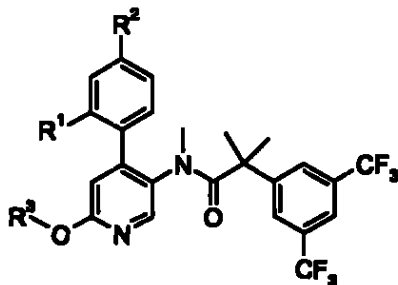


Intermediarios 5A-5B

con un compuesto de fórmula



a un compuesto de fórmula

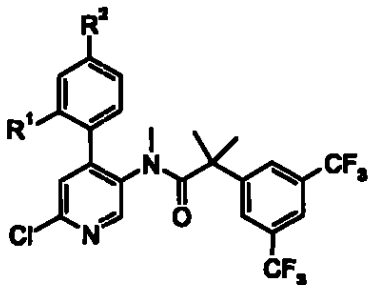


5

IA

en donde R^1 , R^2 y R^3 poseen los significados dados en la reivindicación 1, o

b) reaccionar un compuesto de fórmula



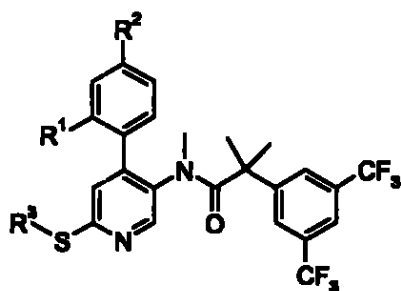
Intermediarios 5A-5B

10

con un compuesto de fórmula



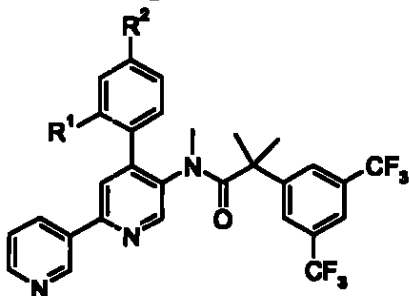
a un compuesto de fórmula



IB

en donde R^1 , R^2 y R^3 poseen los significados dados en la reivindicación 1, o

c) reaccionar un compuesto de fórmula

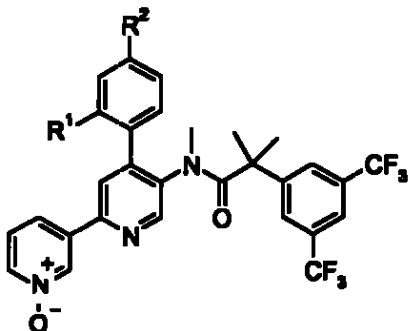


IC

5

con ácido 3-cloroperbenzónico

a un compuesto de fórmula

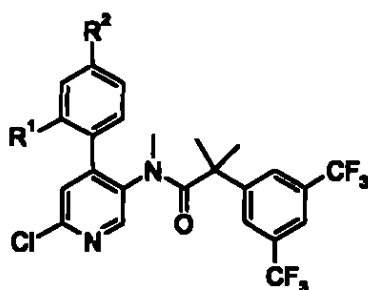


ID

en donde R^1 y R^2 poseen los significados dados en la reivindicación 1,

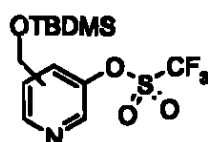
10

d) reaccionar un compuesto de fórmula

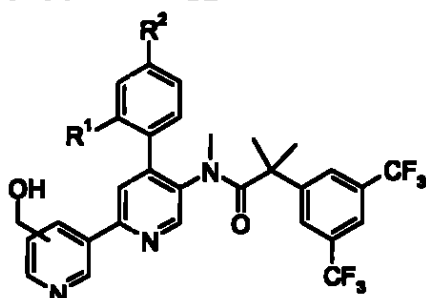


Intermediarios 5A-5B

con un compuesto de fórmula



a un compuesto de fórmula

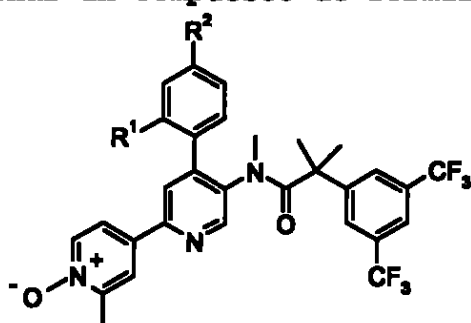


5

IE

en donde R¹ y R² poseen los significados dados en la reivindicación 1, o

e) reaccionar un compuesto de fórmula



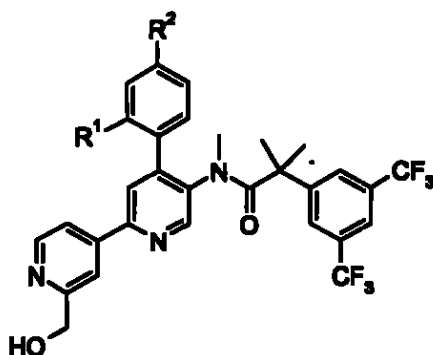
IF

10

con un compuesto de fórmula



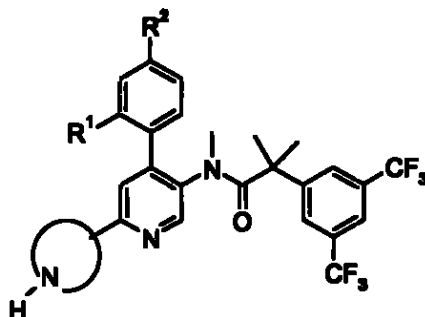
a un compuesto de fórmula



IG

en donde R^1 y R^2 poseen los significados dados en la
5 reivindicación 1, o

f) reaccionar un compuesto de fórmula



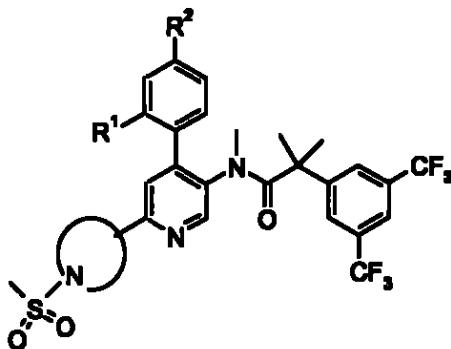
IH

con un compuesto de fórmula



10

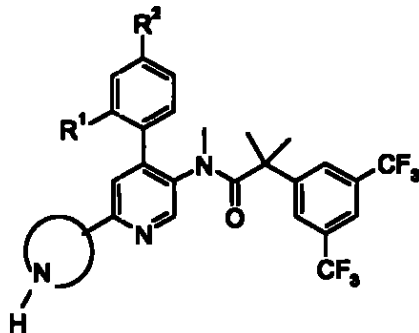
a un compuesto de fórmula



II

en donde R^1 y R^2 poseen los significados dados en la reivindicación 1, o

g) reaccionar un compuesto de fórmula

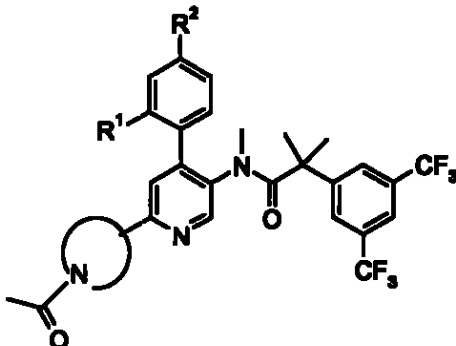


IH

5 con un compuesto de fórmula



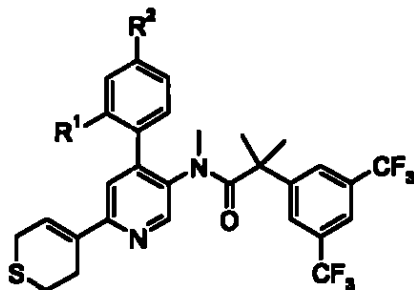
a un compuesto de fórmula



IJ

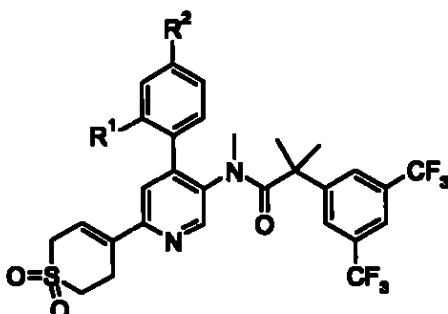
10 en donde R^1 y R^2 poseen los significados dados en la reivindicación 1, o

h) reaccionar un compuesto de fórmula



IK

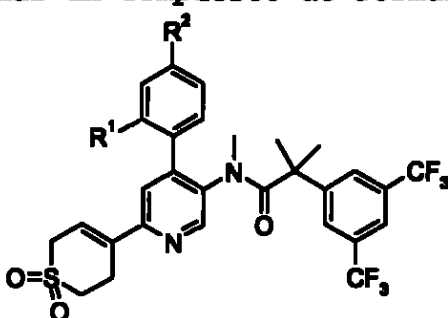
con el compuesto ácido 3-cloroperbenzónico
a un compuesto de fórmula



IL

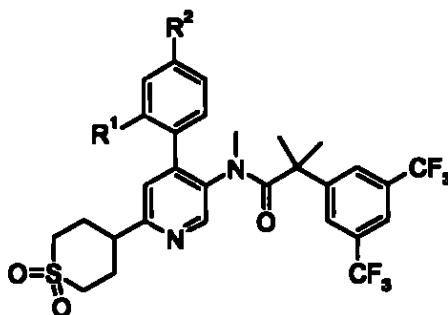
en donde R¹ y R² poseen los significados dados en la
5 reivindicación 1, o

i) hidrogenar un compuesto de fórmula



IL

a un compuesto de fórmula



IM

10 en donde R¹ y R² poseen los significados dados en la
reivindicación 1, y
si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de

adición ácida farmacéuticamente aceptable.

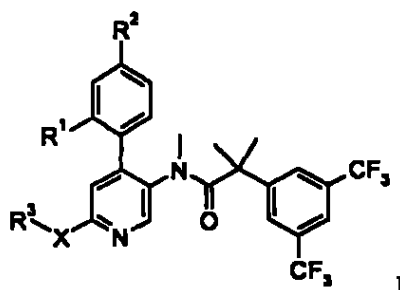
10. Un medicamento que contiene un compuesto como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 11. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento de síntomas positivos y negativos en esquizofrenia.

12. La invención tal como se ha descrito hasta aquí.

Claims

1. The use of compounds of the general formula



5

wherein

R¹ is lower alkyl or halogen;R² is hydrogen or halogen;

R³ is $-(\text{CHR}')_n\text{OH}$, phenyl, optionally substituted by $-(\text{CHR}')_n\text{OH}$, or is a
 10 saturated, partial saturated or aromatic 5- or 6-membered heterocyclic ring
 with one heteroatom, selected from the group consisting of $-\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{N}=\text{}$,

$\text{--}\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{N}}}\overset{\cdot}{\text{O}}\text{--}$, $-\text{S}-$ or $-\text{S}(\text{O})_2-$, and which rings are optionally substituted by
 $-(\text{CHR}')_n\text{OH}$;

R' is independently from "n" hydrogen or $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$;15 R⁴ is hydrogen, $-\text{S}(\text{O}_2)-$ lower alkyl or $-\text{C}(\text{O})-$ lower alkyl;X is $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{S}-$ or a bond;

n is 1 or 2;

or to pharmaceutically active acid-addition salts thereof, for the preparation of
 medicaments for the treatment of schizophrenia.

20

2. The use of compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein X
 is $-\text{O}-$ or $-\text{CH}_2\text{O}-$.

3. The use of compounds of formula I in accordance with claim 2, wherein
 25 the compounds are

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

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

(S)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-6-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide.

4. The use of compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein X
5 is -S-.

5. The use of compounds of formula I in accordance with claim 4, wherein
the compound is
2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-6-(2-hydroxy-
ethylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide.

10

6. The use of compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein X
is a bond and R³ is a saturated, partial saturated or aromatic 5- or 6-membered
heterocyclic ring with one heteroatom, selected from the group consisting of -N(R⁴)-, -

N=, $\text{--}\overset{\text{O}^+}{\text{N}}\text{--}$, -S- or -S(O)₂, and which rings are optionally substituted by -(CHR')_nOH;

15

7. The use of compounds of formula I in accordance with claim 6, wherein
the compounds are:

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-[2,3']bipyridinyl-
5-yl]-N-methyl-isobutyramide,

20 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-1'-oxy-
[2,3']bipyridinyl-5-yl]-N-methyl-isobutyramide,

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

25 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-5'-hydroxymethyl-
[2,3']bipyridinyl-5-yl]-N-methyl-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2'-hydroxymethyl-
[2,4']bipyridinyl-5-yl]-N-methyl-isobutyramide,

2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-1'-
methanesulfonyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[2,4']bipyridinyl-5-yl]-N-methyl-isobutyramide,

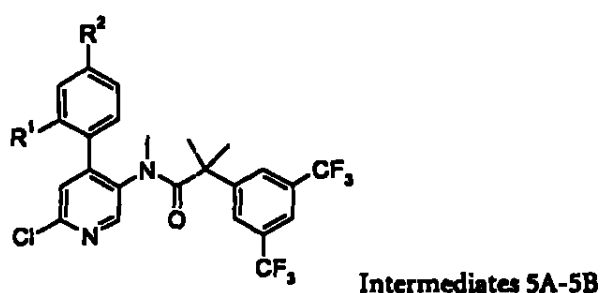
30 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-1'-
methanesulfonyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[2,4']bipyridinyl-5-yl]-N-methyl-
isobutyramide,

(RS)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-1'-
methanesulfonyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[2,3']bipyridinyl-5-yl]-N-methyl-

35 isobutyramide,

- (RS)-N-[1'-acetyl-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[2,3']bipyridinyl-5-yl]-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-isobutyramide, 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
- 5 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide or 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide.
- 10 8. Compounds of formula I according to claim 1, which compounds are 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide, 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(2-chloro-phenyl)-6-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide or
- 15 (S)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-6-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide. 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-6-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide. 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-[2,3']bipyridinyl-
- 20 5-yl]-N-methyl-isobutyramide, 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-1'-oxy-[2,3']bipyridinyl-5-yl]-N-methyl-isobutyramide, 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-6-(3-hydroxymethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
- 25 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-5'-hydroxymethyl-[2,3']bipyridinyl-5-yl]-N-methyl-isobutyramide, 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2'-hydroxymethyl-[2,4']bipyridinyl-5-yl]-N-methyl-isobutyramide, 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-1'-
- 30 methanesulfonyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[2,4']bipyridinyl-5-yl]-N-methyl-isobutyramide, 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-1'-methanesulfonyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[2,4']bipyridinyl-5-yl]-N-methyl-isobutyramide,
- (RS)-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-1'-
- 35 methanesulfonyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[2,3']bipyridinyl-5-yl]-N-methyl-isobutyramide,

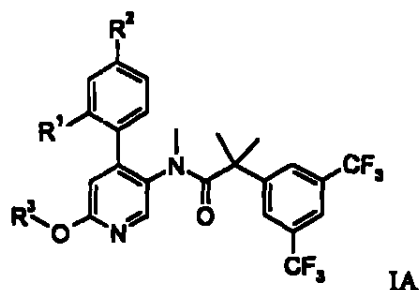
- (RS)-N-[1'-acetyl-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[2,3']bipyridinyl-5-yl]-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-methyl-isobutyramide, 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide,
- 5 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide or 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-N-[6-(1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-isobutyramide.
- 10 9. A process for preparing a compound of formula I as defined in claims 1 to 8, which process comprises
- a) reacting a compound of formula



with a compound of formula

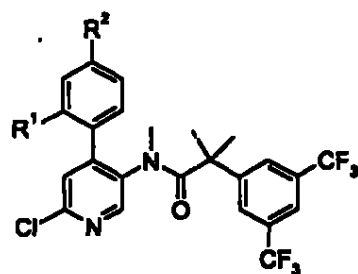


to a compound of formula



wherein R^1 , R^2 and R^3 have the significances given in claim 1,
or

- 20 b) reacting a compound of formula

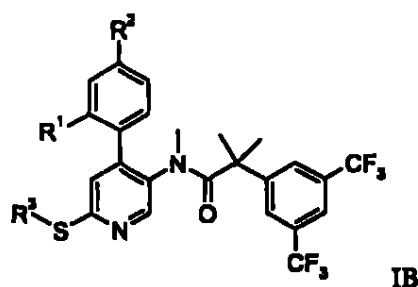


Intermediates 5A-5B

with a compound of formula



to a compound of formula

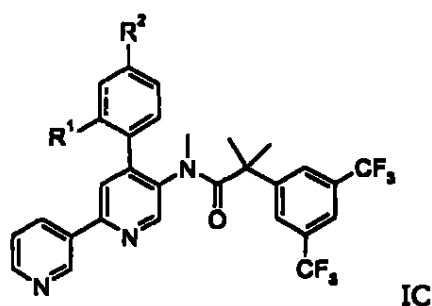


5

IB

wherein R^1 , R^2 and R^3 have the significances given in claim 1,
or

c) reacting a compound of formula

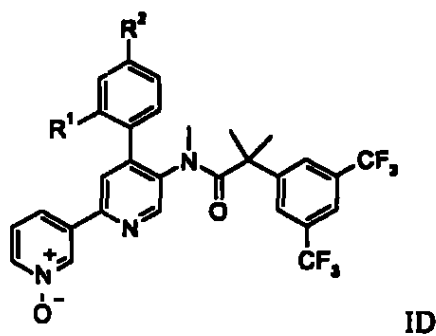


IC

10 with 3-chloroperbenzoic acid

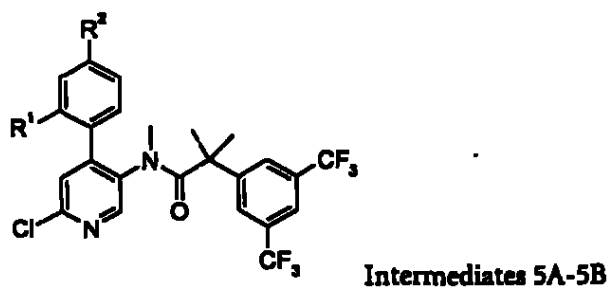
to a compound of formula

- 43 -

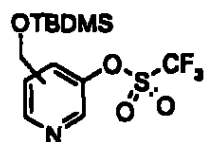


wherein R¹ and R² have the significances given in claim 1,

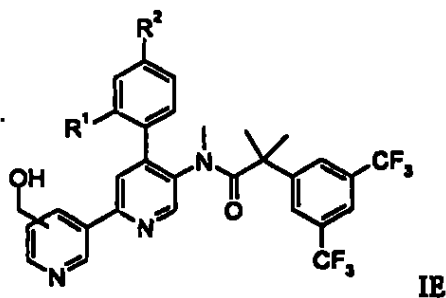
d) reacting a compound of formula



with a compound of formula

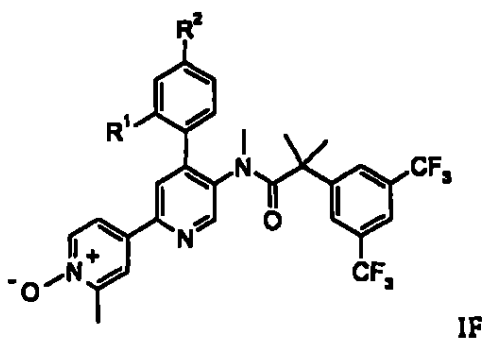


to a compound of formula



10 wherein R¹ and R² have the significances given in claim 1,
or

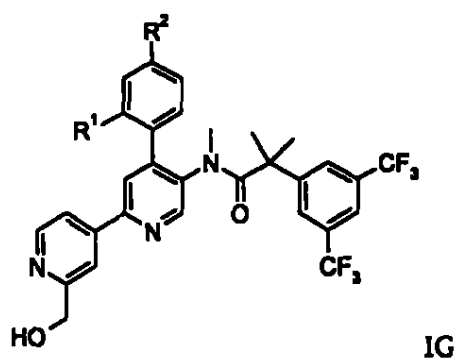
e) reacting a compound of formula



with a compound of formula

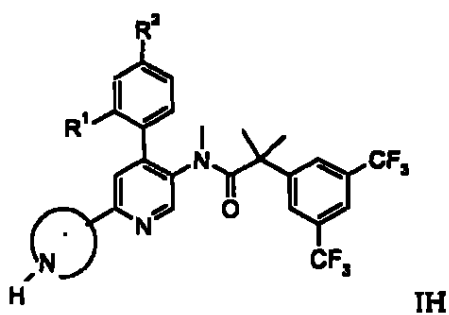


5 to a compound of formula



wherein R^1 and R^2 have the significances given in claim 1,
or

f) reacting a compound of formula

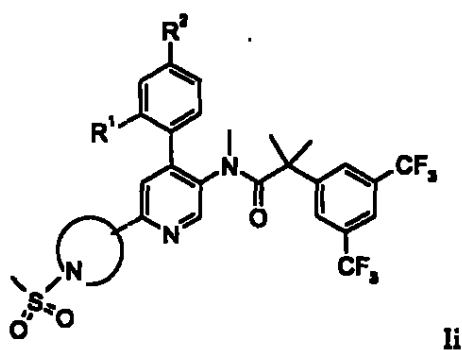


10

with a compound of formula



to a compound of formula

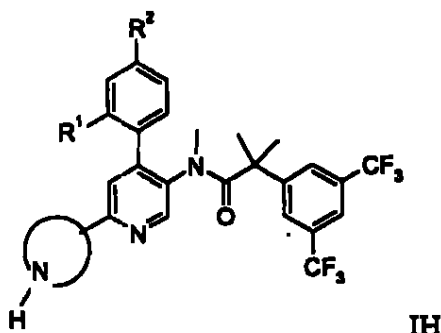


II

wherein R¹ and R² have the significances given in claim 1,

5 or

g) reacting a compound of formula



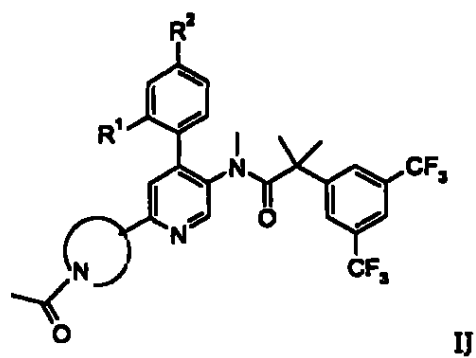
IH

with a compound of formula



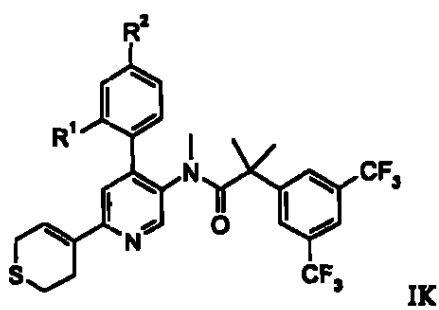
10 to a compound of formula

- 46 -



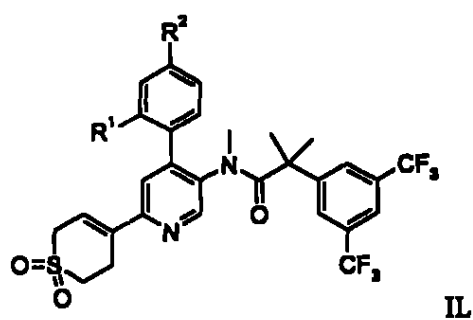
wherein R¹ and R² have the significances given in claim 1,
or

h) reacting a compound of formula



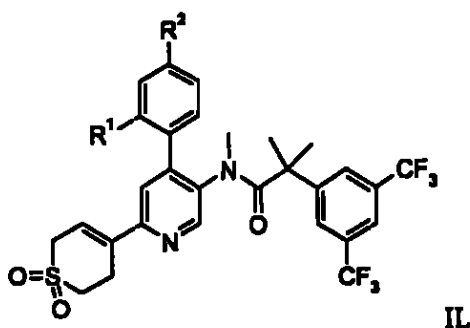
with the compound 3-chloroperbenzoic acid

to a compound of formula

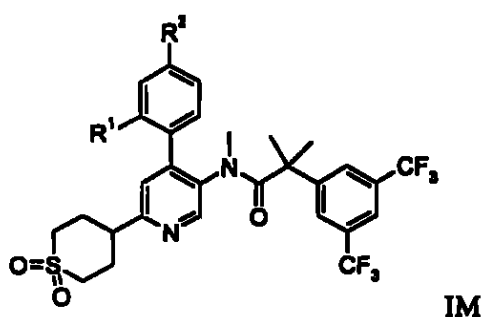


wherein R^1 and R^2 have the significances given in claim 1,
or

i) hydrogenating a compound of formula



5 to a compound of formula



wherein R^1 and R^2 have the significances given in claim 1, and
if desired, converting the compound obtained into a pharmaceutically acceptable acid
addition salt.

10

10. A medicament containing a compound as claimed in any one of claims 1 to 8
and pharmaceutically acceptable excipients.

11. A medicament according to claim 9 for the treatment of positive and negative
15 symptoms in schizophrenia.

12. The invention as hereinbefore described.

44

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21792	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/008144	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27.07.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 06.08.2004																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. A61K31/44 A61K31/4436 A61K31/4439 A61K31/444 C07D213/82 A61P25/18																										
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 8 hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 1 hojas, como sigue: ☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 13.02.2006	Fecha de terminación de este reporte 14.09.2006																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad examinadora preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas Tel. +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Funcionario autorizado Langer, Oliver Teléfono No. +31 70 340-1972																									

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte está basado en

☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, el cual es el idioma de una traducción
suministrada para los propósitos de:

☐ búsqueda internacional (según las Reglas 12.3(a) y 23.1(b))

☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))

☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a))

2. Respecto a los elementos* de la solicitud internacional, este reporte se basó en (*hojas reemplazadas las cuales han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte*):

Descripción, Páginas

1-37 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-9 como se presentaron originalmente

10 recibidas el 15.05.2006 con carta del 12.05.2006

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s) - ver Casilla Suplementaria en Relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ el listado de secuencia (*especificar*):

☐ cualquier tabla(s) relacionada al listado de secuencia (*especificar*):

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos modificados a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ el listado de secuencia (*especificar*):

☐ alguna tabla(s) relacionada al listado de secuencia (*especificar*):

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas de estas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

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

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

☐ toda la solicitud internacional,

☒ reivindicaciones Nos. 10

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se refieren a la siguiente materia objeto el cual no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):

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

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

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 10

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b) y 13ter.2.

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No. **47**
PCT/EP2005/008144

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N) Si: Reivindicaciones 1-9
No: Reivindicaciones

Nivel Inventivo (IS) Si: Reivindicaciones 1-9
No: Reivindicaciones

Aplicabilidad Industrial (IA) Si: Reivindicaciones 1-9
No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Revelaciones no escritas (Regla 70.9)

ver hoja separada

Re ítem III

No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Claridad de las reivindicaciones (Artículo 6 del PCT)

La reivindicación 10 se lee "La invención como ha sido aquí descrita" y se considera que carece de claridad de acuerdo con el Artículo 6 del PCT a tal punto que no se puede realizar una búsqueda significativa.

Más específicamente, no es claro qué materia-objeto adicional, esto es, materia que no está cubierta por las reivindicaciones 1 a 9, está abarcada por esta reivindicación.

Por las razones anteriores, no se ha establecido un Reporte Internacional de Búsqueda para la materia objeto de la reivindicación 10. Este Reporte Internacional Preliminar de Patentabilidad ha sido limitado a aquellas partes de las reivindicaciones para las cuales se ha realizado una Búsqueda Internacional, es decir a la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 9.

Re ítem V

Declaración razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

V.1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: EP-A-1 035 115 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) Septiembre 13, 2000 (2000-09-13)
- D2: WO 02/06236 A (F. HOFFMANN- LA ROCHE AG) Enero 24, 2002 (2002-01-24)
- D3: WO 02/085458 A (F. HOFFMANN- LA ROCHE AG) Octubre 31, 2002 (2002-10-31)
- D4: WO 03/006016 (F. HOFFMANN- LA ROCHE AG) Enero 23, 2003 (2003-01-23)
- D5: WO 03/066635 A (GLAXO GROUP LIMITED; ALVARO, GIUSEPPE; DI FABIO, ROMANO; TRANQUILLINI) Agosto 14, 2003 (2003-08-14)

V.2. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

La presente solicitud cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT respecto a la novedad de las reivindicaciones, porque la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 9 es nueva a la luz del Artículo 33(2) del PCT.

Ninguno de los documentos citados en el Reporte de Búsqueda revela un uso de los compuestos reivindicados para el tratamiento de la esquizofrenia. Los procesos de la reivindicación 9 también son novedosos.

Las presentes reivindicaciones 1 a 9 cumplen con los requisitos del Artículo 33(2) del PCT.

V.3. Nivel Inventivo (Artículo 33(3) del PCT)

La presente solicitud cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, porque la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 9 involucra un nivel inventivo a la luz del Artículo 33(3) del PCT.

V.3.1. Problema a ser resuelto

El problema a resolver por la presente invención reside en la provisión de nuevos medicamentos para el tratamiento de la esquizofrenia los cuales son particularmente "adecuados para tratar tanto síntomas positivos como negativos en esquizofrenia" (página 3, párrafo 4).

V.3.2. Solución

La solución para el problema anterior es usar, en una composición o medicamento, un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) de la reivindicación 1.

V.3.3. Arte previo

Documento D1 (EP-A-1035115)

Revela medicamentos que comprenden antagonistas del receptor NK-1. Uno de los compuestos revelados cae dentro del alcance de la fórmula (I) de la reivindicación 1 de la presente solicitud: R1=Cl, R2=H, R3=1-piperidinilo, y X es un enlace. Ver reivindicación 9 y ejemplo 28 en la página 28. D1 revela el tratamiento de desórdenes depresivos con estos antagonistas del receptor NK-1, ver párrafo [0009].

Documento D2 (WO-A-02/06236)

Revela compuestos que son antagonistas del receptor NK-1. Entre éstos, dos compuestos caen dentro del alcance de la fórmula (I) de la presente solicitud, con R1=Cl, R2=H, R3=1-piperidinilo o el correspondiente N-óxido, y X es un enlace. El documento también revela medicamentos que comprenden estos compuestos, ver el resumen; reivindicaciones 5-7; y el ejemplo 4 de la página 21, y su utilidad en el tratamiento de la depresión, ver página 3, párrafo 3.

Documento D3 (WO-A-02/085458)

Revela el uso de antagonistas del receptor NK-1 para el tratamiento de hiperplasia prostática benigna. Uno de los compuestos revelados responde a la fórmula (I) de la presente solicitud: $R1=CH_3$, $R2=H$, $R3=1$ -piperidinil-N-óxido, y X es un enlace. El documento también revela una composición farmacéutica (esto es, un medicamento) para el tratamiento de hiperplasia prostática benigna, ver el resumen, página 17, líneas 22-23; y las reivindicaciones 17, 18 y 22.

Documento D4 (WO-A-03/006016)

Revela el uso de antagonistas del receptor NK-1 para el tratamiento de lesión cerebral, espinal o nerviosa. Entre los compuestos de D4, se puede encontrar uno que responde a la fórmula (I) de la presente solicitud con $R1=Cl$, $R2=H$, $R3=1$ -piperidinil-N-óxido, y X siendo un enlace. El documento también revela el uso de los compuestos en terapia, ver el resumen y las reivindicaciones 1, 16 y 19.

Documento D5 (WO-A-03/066635)

Revela antagonistas del receptor NK-1 y su uso en el tratamiento de la esquizofrenia, ver página 11, línea 16 y página 14, párrafo 7.

V.3.4. Diferencia entre la presente solicitud y el arte previo más cercano

Los documentos D1 a D4 no se refieren a la aplicación terapéutica específica reivindicada; sólo se discute el tratamiento de la depresión, ver el ítem V.3.3. anterior.

El documento D5, que resuelve un problema similar al de la presente solicitud, a saber, el tratamiento de la esquizofrenia, ha sido seleccionado como el arte previo más cercano.

La diferencia entre la presente solicitud y el documento D5 reside (a) en la selección de los compuestos activos, que son estructuralmente diferentes y (i) revelados como antagonistas de los receptores NK-1/NK-3 combinados en la presente solicitud y (ii) como antagonistas del receptor NK-1 en D5; y (b) en la selección de la aplicación terapéutica específica, a saber, el tratamiento tanto de los síntomas positivos como de los negativos en la esquizofrenia en la presente solicitud, y la esquizofrenia y otras aplicaciones terapéuticas en general en D5.

V.3.5. Análisis del nivel inventivo

V.3.5.1. Reivindicaciones de uso 1-8

La persona versada en la materia, con el conocimiento de D5, a saber, que la esquizofrenia puede ser tratada con antagonistas del receptor NK-1, teniendo en cuenta la enseñanza de cualquiera de los documentos D1 a D4 en relación con el antagonismo de NK-1 de algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) de la presente reivindicación 1, podría haber considerado el uso de los antagonistas del receptor NK-1 de D1 a D4 para resolver el problema planteado anteriormente, a saber, el tratamiento de la esquizofrenia.

Sin embargo, la materia objeto reivindicada representa una selección específica de un grupo de compuestos caracterizado por la fórmula general (I) de la reivindicación 1, que tienen propiedades adicionales benéficas sobre aquellas discutidas en D5. Estas propiedades adicionales benéficas provienen del alegado antagonismo combinado de NK-1/NK-3 de los compuestos de las presentes reivindicaciones y resultan en una influencia de los compuestos reivindicados sobre los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia.

Los documentos D1 a D5 se relacionan sólo con el antagonismo del receptor NK-1 y el vínculo entre el antagonismo del receptor NK-1 y el uso terapéutico de dichos antagonistas ha sido establecido en D5 para un conjunto de diferentes condiciones patológicas, entre las cuales los desórdenes esquizofrénicos son sólo un grupo.

De hecho, D5 se relaciona con un problema a resolver similar, pero diferente. La persona versada en la materia no tendría indicación en ninguno de los documentos D1 a D5 con respecto al tratamiento de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y el antagonismo dual de receptores NK-1/NK-3 de los compuestos de la presente solicitud.

La materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-8 no es obvia para la persona versada en la materia en vista de las revelaciones individuales o combinadas de D1 a D5, y se puede reconocer la presencia de nivel inventivo.

V.3.5.2. Reivindicación de proceso 9

La reivindicación de proceso 9 involucra un nivel inventivo dado que sus procesos no están revelados en el arte previo para la fabricación de compuestos como se reivindica, y su selección y combinación a partir del grupo de operaciones sintéticas conocidas tampoco es obvia.

V.3.6. La materia objeto de las presentes reivindicaciones 1 a 9 involucra nivel inventivo a la luz del Artículo 33(3) del PCT.

V.4. Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) del PCT)

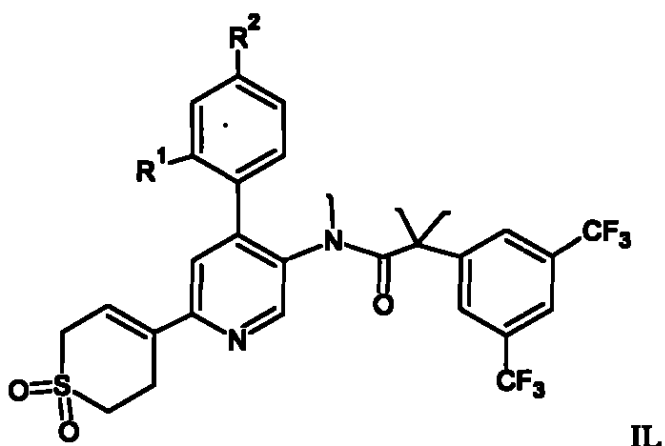
Las presentes reivindicaciones 1-9 se relacionan con el segundo uso médico de estos compuestos farmacéuticamente activos para el tratamiento de la esquizofrenia, y con un proceso para su fabricación.

Las reivindicaciones 1-9 cumplen con los requisitos del Artículo 33(4) del PCT.

En donde R¹ y R² tienen los significados dados en la reivindicación 1,

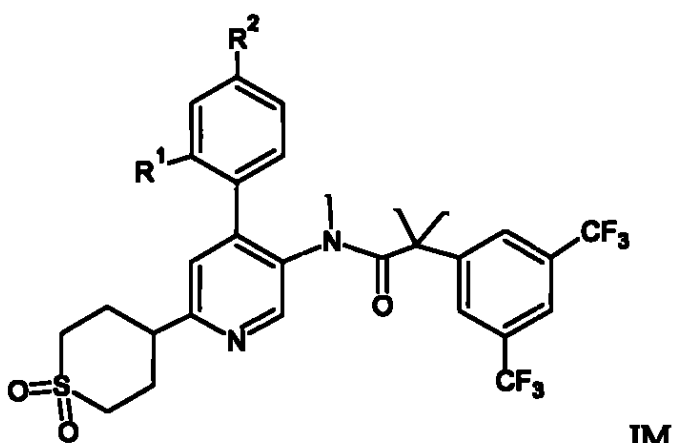
o

i) hidrogenar un compuesto de fórmula



IL

Para dar un compuesto de fórmula



IM

En donde R¹ y R² tienen los significados dados en la reivindicación 1, y

Si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

10. La invención como ha sido aquí descrita.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

53

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21792	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/EP2005/008144	International filing date (day/month/year) 27.07.2005	Priority date (day/month/year) 06.08.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/44 A61K31/4436 A61K31/4439 A61K31/444 C07D213/82 A61P25/18		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 1 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 13.02.2006	Date of completion of this report 14.09.2006	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018	Authorized officer Langer, Oliver Telephone No. +31 70 340-1872 	

SB

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

Description, Pages

1-37 as originally filed

Claims, Numbers

1-9 as originally filed

10 received on 15.05.2006 with letter of 12.05.2006

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

55

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 10

because:

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

☐ 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 (*specify*).

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 10

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic 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

60

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
N PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/008144

56

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

64

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/008144

Re Item III

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

Clarity of the claims (Article 6 PCT)

Claim 10 reads "The invention as hereinbefore described" and is considered to lack clarity under Article 6 PCT to such an extent that no meaningful search can be performed.

More specifically, it is unclear which additional subject-matter, i.e. matter that is not already covered by claims 1 to 9, is encompassed by this claim.

For the above reasons, no International Search Report has been established for the subject-matter of claim 10. This International Preliminary Report on Patentability has been limited to those parts of the claims for which an International Search has been performed, namely to the subject-matter of claims 1 to 9.

Re Item V

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

V.1. Reference is made to the following documents:

- D1: EP-A-1 035 115 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 13 September 2000 (2000-09-13)
- D2: WO 02/06236 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 24 January 2002 (2002-01-24)
- D3: WO 02/085458 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 31 October 2002 (2002-10-31)
- D4: WO 03/006016 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 23 January 2003 (2003-01-23)
- D5: WO 03/088635 A (GLAXO GROUP LIMITED; ALVARO, GIUSEPPE; DI FABIO, ROMANO; TRANQUILLINI,) 14 August 2003 (2003-08-14)

V.2. Novelty (Article 33(2) PCT)

The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT with respect to novelty of the claims, because the subject-matter of claims 1 to 9 is new in the sense of Article 33(2) PCT.

62

None of the documents cited in the Search Report discloses a use of the compounds presently claimed for the treatment of schizophrenia. The processes of claim 9 are novel, too.

Present claims 1 to 9 meet the requirements of Article 33(2) PCT.

V.3. Inventive Step (Article 33(3) PCT)

The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 to 9 involves an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

V.3.1. Problem to be solved

The problem to be solved by the present invention resides in the provision of new medicaments for the treatment of schizophrenia which are particularly "suitable to treat both positive and negative symptoms in schizophrenia" (page 3, paragraph 4).

V.3.2. Solution

The solution for the above problem is to use, in a composition or in a medicament, a compound according to the general formula (I) of claim 1.

V.3.3. Prior art

Document D1 (EP-A-1035115)

discloses medicaments comprising NK-1 receptor antagonists. One of the compounds disclosed falls within the scope of formula (I) of claim 1 of the present application: R1=Cl, R2=H, R3=1-piperidiny, and X is a bond, see claim 9 and example 28 on page 28. D1 discloses the treatment of depressive disorders by these NK-1 receptor antagonists, see paragraph [0009].

Document D2 (WO-A-02/06236)

discloses compounds that are NK-1 receptor antagonists. Among these, two compounds fall within the scope of formula (I) of the present application, with R1=Cl, R2=H, R3=1-piperidiny or the corresponding N-oxide, and X being a bond. The document also discloses medicaments comprising these compounds, see the abstract; claims 5-7; and example 4 on page 21, and their usefulness in the treatment of depression, see page 3, paragraph 3.

Document D3 (WO-A-02/085458)

discloses the use of NK-1 receptor antagonists for the treatment of benign prostatic hyperplasia. One of the compounds disclosed responds to formula (I) of the present application: $R1=CH_3$, $R2=H$, $R3=1\text{-piperidiny-N-oxide}$, and X is a bond. The document also discloses a pharmaceutical composition (i.e. medicament) for the treatment of benign prostatic hyperplasia, see the abstract, page 17; lines 22-23; and claims 17, 18 and 22.

Document D4 (WO-A-03/006016)

discloses the use of NK-1 receptor antagonists for the treatment of brain, spinal or nerve injury. Among the compounds in D4, one can be found which responds to formula (I) of the present application with $R1=Cl$, $R2=H$, $R3=1\text{-piperidiny-N-oxide}$, and X being a bond. The document also discloses the use of the compounds in therapy, see the abstract and claims 1, 16 and 19.

The document D5 (WA-A-03/066635)

discloses NK1 receptor antagonists and their use in the treatment of schizophrenia, see page 11, line 16 and page 14, paragraph 7.

V.3.4. Difference between the present application and the closest prior art

Documents D1 to D4 are silent about the presently claimed specific therapeutic application; only the treatment of depression is discussed, see item V.3.3 above.

Document D5, which solves a similar problem as the present application, namely the treatment of schizophrenia, and has been chosen as the closest prior art.

The difference between the present application and document D5 resides (a) in the selection of the active compounds, which are structurally different and (i) disclosed as combined NK-1/NK-3 receptor antagonists in the present application and (ii) as NK-1 receptor antagonists in D5; and (b) in the selection of the specific therapeutic application, namely the treatment of both positive and negative symptoms in schizophrenia in the present application, and schizophrenia and other therapeutic applications in general in D5.

V.3.5. Analysis of inventive step

V.3.5.1. Use claims 1-8

The person skilled in the art, with the knowledge of D5, namely that schizophrenia can be treated with NK-1 receptor antagonists, aware of the teaching of any of documents D1 to D4 in relation to the NK-1 antagonism of some of the compounds according to formula (I) of present claim 1, might have considered using the NK-1 receptor

antagonists of D1 to D4 in order to solve the problem defined above, namely the treatment of schizophrenia.

However, the presently claimed subject-matter represents a specific selection of a group of compounds characterised by the general formula (I) of claim 1 which has additional beneficial properties on top of those discussed in D5. These additional beneficial properties stem from the alleged combined NK1/NK3 antagonism of the compounds of present claims and result in an influence of the claimed compounds on both the positive and negative symptoms of schizophrenia.

D1 to D5 relate only to NK-1 receptor antagonism, and the link between NK-1 receptor antagonism and the therapeutic use of such antagonists has been established in D5 for a number of different pathological conditions, among which schizophrenic disorders are only one group.

In fact, D5 relates to a similar, but different problem to be solved. The skilled person would have no indication in any of the documents D1 to D5 regarding the treatment of positive and negative symptoms of schizophrenia and the dual NK-1/NK-3 receptor antagonism of the compounds of the present application.

The subject-matter of present claims 1-8 is not obvious for the skilled person in view of the individual or combined disclosures of D1 to D5, and the presence of an inventive step can be acknowledged.

V.3.5.2. Process claim 9

Process claim 9 involves an inventive step since its processes are not disclosed in the prior art for the manufacture of compounds as presently claimed, and their selection and combination from the pool of known synthetic operations is also not obvious.

V.3.6. The subject-matter of present claims 1 to 9 involves an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

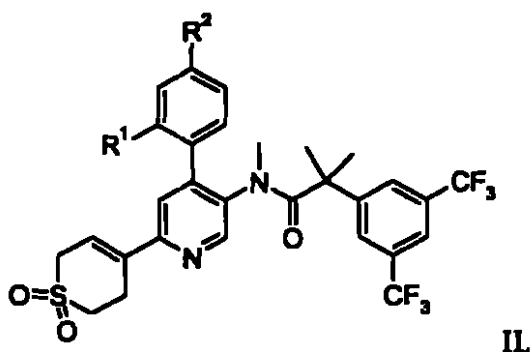
V.4. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

Present claims 1-9 relate to the second medical use of these of pharmaceutically active compounds for the treatment of schizophrenia, and to a process for their manufacture.

Claims 1-9 meet the requirements of Article 33(4) PCT.

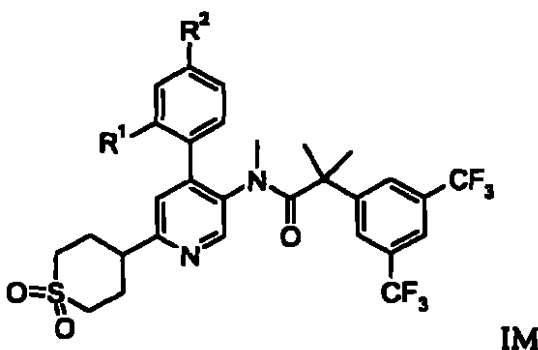
wherein R^1 and R^2 have the significances given in claim 1,
or

i) hydrogenating a compound of formula



II.

to a compound of formula



IM

wherein R^1 and R^2 have the significances given in claim 1, and
if desired, converting the compound obtained into a pharmaceutically acceptable acid addition
salt.

10. The invention as hereinbefore described.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

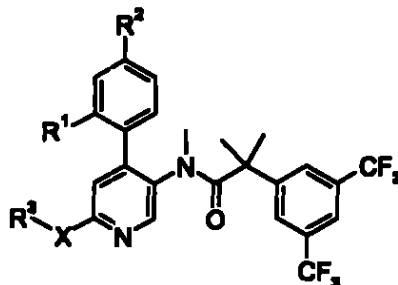
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.



Antagonistas duales NK1/NK3 contra la esquizofrenia

Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención

La presente invención se refiere al uso de
5 compuestos de la fórmula general



I

en donde

- R¹ es alquilo inferior o halógeno;
R² es hidrógeno o halógeno;
10 R³ -(CHR')_nOH, fenilo, opcionalmente sustituido por
-(CHR')_nOH, o es un anillo heterocíclico, saturado,
parcialmente saturado o aromático de 5 o 6 miembros
con un heteroátomo, seleccionado del grupo consistente
de -N(R⁴)-, -N=, -N⁺=, -S- o -S(O)₂, y cuyos anillos
15 son opcionalmente sustituidos por -(CHR')_nOH;
R' es independientemente de "n" hidrógeno o -(CH₂)_nOH;
R⁴ es hidrógeno, -S(O₂)-alquilo inferior o -C(O)- alquilo
inferior;
X es -O-, -CH₂O-, -S- o un enlace;
20 n es 1 o 2;

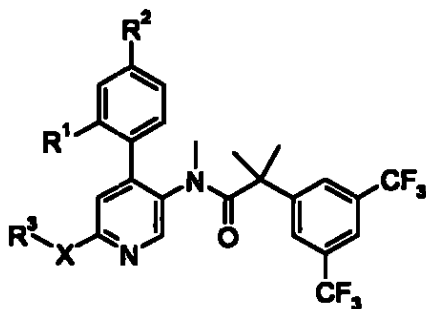
o sales de adición ácida farmacéuticamente activas de
los mismos, para la preparación de medicamentos para el
tratamiento de esquizofrenia.

63

64

Antagonistas duales NK1/NK3 contra la esquizofrenia

La invención se refiere al uso de compuestos de fórmula



I

5 en donde

R¹ es alquilo inferior o halógeno;

R² es hidrógeno o halógeno;

R³ -(CHR')_nOH, fenilo, opcionalmente sustituido por
 -(CHR')_nOH, o es un anillo heterocíclico, saturado,
 10 parcialmente saturado o aromático de 5 o 6 miembros
 con un heteroátomo, seleccionado del grupo consistente
 de -N(R⁴)-, -N=, -N⁺=, -S- o -S(O)₂, y cuyos anillos
 son opcionalmente sustituidos por -(CHR')_nOH;

R' es independientemente de "n" hidrógeno o -(CH₂)_nOH;

15 R⁴ es hidrógeno, -S(O)₂-alquilo inferior o -C(O)- alquilo
 inferior;

X es -O-, -CH₂O-, -S- o un enlace;

n es 1 o 2;

o sales de adición ácida farmacéuticamente activa de
 20 los mismos, para la preparación de medicamentos para el
 tratamiento de esquizofrenia.

Los compuestos de fórmula I pueden contener algunos
 átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, la presente
 invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los

64

compuestos de fórmula I, incluyendo cada uno de los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos

Los compuestos de fórmula I y sus sales están caracterizados por propiedades terapéuticas valiosas. Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de fórmula I muestran una alta afinidad simultánea a ambos receptores NK1 y NK3 (antagonistas duales del receptor NK1/NK3), útil en el tratamiento de esquizofrenia. La esquizofrenia es uno de los mayores trastornos neuropsiquiátricos, caracterizado por deterioro mental severo y crónico. Esta enfermedad devastadora afecta alrededor del 1 % de la población mundial. Los síntomas empiezan al inicio de la edad adulta y están seguidos por un periodo de disfunción interpersonal y social. La esquizofrenia se manifiesta como alucinaciones auditivas y visuales, paranoia, decepciones (síntomas positivos), afectividad truncada, depresión, anhedonia, parquedad de palabras, déficit de atención y memoria así como retiro social (síntomas negativos).

Durante décadas los científicos y los médicos han hecho esfuerzos por descubrir un agente ideal para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. No obstante, la complejidad de los trastornos, debido a la amplia serie de de síntomas, han impedido estos esfuerzos. No existen características focales específicas para el diagnóstico de esquizofrenia y ningún síntoma sencillo está presente de forma consistente en todos los pacientes. Consecuentemente, el diagnóstico de esquizofrenia como un trastorno simple o como una variedad de distintos trastornos ha sido discutido

pero aún está por resolver. La mayor dificultad en el desarrollo de un nuevo fármaco para la esquizofrenia es la falta de conocimiento sobre las causas y naturaleza de esta enfermedad. Algunas hipótesis neuroquímicas han sido propuestas en base a los estudios farmacológicos para racionalizar el desarrollo de la terapia correspondiente: la dopamina, la serotonina y las hipótesis del glutamato. Pero teniendo en cuenta la complejidad de la esquizofrenia, un perfil de afinidad de multireceptor apropiado sería necesario para la eficacia contra síntomas y signos positivos y negativos. Además, un fármaco ideal contra la esquizofrenia tendrá preferiblemente una dosis baja permitiendo una dosis una vez al día, debido a su baja adherencia de los pacientes esquizofrénicos.

En años recientes los estudios clínicos con antagonistas selectivos de los receptores NK1 y NK2 aparecieron en la literatura mostrando resultados para el tratamiento de vómitos, depresión, ansiedad, dolor y migraña (NK1) y asma (NK2 y NK1). Los datos más apasionantes se produjeron en el tratamiento de vómitos inducidos por quimioterapia, náusea y depresión con antagonistas del receptor NK1 y en asma con antagonistas del receptor NK2. Por contra, no aparecieron datos clínicos sobre antagonistas del receptor NK3 en la literatura hasta el 2000. Osanetant (SR 142,801) de Sanofi-Synthelabo fue el primer antagonista potente y selectivo no peptídico identificado descrito para el receptor de taquiquinina NK3 para el tratamiento potencial de esquizofrenia, que se describió en la literatura (*Current Opinion in In-*

vestigational Drugs, 2001,2(7), 950-956 y Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, Junio 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts). El fármaco propuesto SR 142,801 se mostró activo en un ensayo de fase II sobre los síntomas positivos de esquizofrenia, como alteraciones del comportamiento, desilusión, alucinaciones, emociones extremas, actividad motora excitada y habla incoherente, pero inactivo en el tratamiento de síntomas negativos, que son depresión, anhedonia, aislamiento social o déficit de memoria y atención.

Los antagonistas del receptor neuroquinina-3 han sido descritos como útiles en el dolor o inflamación, así como en esquizofrenia, Exp. Opinion. Ther. Patents (2000), 10(6), 939-960 y Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(7), 950-956 y Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, Junio 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts).

Además, EP 1 192 952 describe una composición farmacéutica que contiene una combinación de un antagonista del receptor NK3 y un antagonista del receptor NK1 penetrante en el SNC para el tratamiento de depresión y ansiedad.

Ahora se ha encontrado que la combinación de las propiedades antidepresivas, potenciadoras del humor del antagonismo del receptor NK1 y los efectos antipsicóticos del antagonismo del receptor NK3 son adecuados para tratar tanto los síntomas positivos y negativos en esquizofrenia.

Esta ventaja puede verse en la administración de un fármaco ideal contra la esquizofrenia.

Los compuestos de fórmula I son compuestos parcialmente conocidos, descritos en EP 1035115, WO 02/08232 o en WO 02/16324.

Han sido descritos como activos en el receptor NK1 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con este receptor, tales como enfermedades inflamatorias incluyendo migraña, artritis reumatoide, asma, y enfermedad del intestino iritado así como mediación del reflejo emético y la modulación del sistema nervioso central (SNC) trastornos como la enfermedad de Parkinson, ansiedad, dolor, dolor de cabeza, especialmente migraña, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atenuación de la retirada de morfina, cambios cardiovasculares, edema, tales como edema causado por daño térmico, enfermedades crónicas inflamatorias como artritis reumatoide, asma/ hiperreactividad bronquial y otras enfermedades respiratorias incluyendo rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, daño ocular y enfermedades oculares inflamatorias.

Los antagonistas del receptor de neuroquinina-1 son además útiles para el tratamiento de náusea por movimiento, para el tratamiento inducido del vómito o para el tratamiento de trastornos psicoimmunológicos o psicosomáticos, véase *Neurosci. Res.*, 1996, 7, 187-214, *Can. J. Phys.*, 1997, 75, 612-621, *Science*, 1998, 281, 1640-1645, *Auton. Pharmacol.*, 13, 23-93, 1993, WO 95/16679, WO 95/18124 y WO 95/23798, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 340, No. 3 190-195, 1999, US 5,972,938.

Objetos de la presente invención son el uso de compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas para el tratamiento de síntomas positivos y negativos en esquizofrenia, nuevos compuestos de fórmulas
5 I, sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismos, todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula I, incluyendo cada uno de los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos, la preparación de los nuevos compuestos anteriormente mencionados, medicamentos
10 que los contienen y su elaboración así como el uso de los compuestos anteriormente mencionados en el control o prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos del tipo referido antes o en la elaboración de los correspondientes medicamentos.

15 Compuestos de fórmula I preferidos para el uso contra la esquizofrenia son aquellos, en donde X es -O- o -CH₂O-, por ejemplo los compuestos

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-
6-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
20 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-
6-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida o

(S)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
metil-fenil)-6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-N-
25 metil-isobutiramida.

Más preferidos son los compuestos de fórmula I, en donde X es -S-, por ejemplo 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(2-hidroxi-

etilsulfanil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

Un grupo más preferido de compuestos son aquellos, en donde X es un enlace y

R³ es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 5 o 6 miembros con un heteroátomo, seleccionado del grupo consistente de -N(R⁴)-, -N=, $\overset{\text{O}}{\text{N}}^+=$, -S- o -S(O)₂, y cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por -(CHR')_nOH. Compuestos de este grupo son los siguientes:

10 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

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

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

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

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

25 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-

[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

(RS)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

5 (RS)-N-[1'-acetil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-10 metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida o

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-15 hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción se aplican sin tener en cuenta si los términos en cuestión aparecen solos o en com-20 binación.

Tal como se usa aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1-4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y25 similares. El término "alquilo" denota un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1-7 átomos de carbono,

El término "halógeno" denota cloro, yodo, fluor y bro-

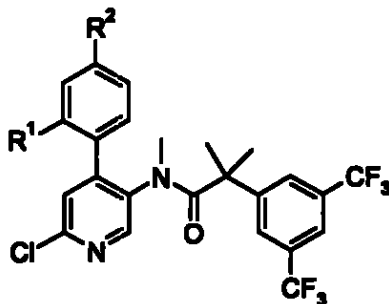
mo.

Un "anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 5 o 6 miembros con un heteroátomo" incluye, por ejemplo pirrolidin-2-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, tetrahidropiridin-4-ilo, dihidro-tiopiran-4-ilo, hexahidro-tiopiran-4-ilo y similares.

El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por métodos conocidos en el campo, descritos en los esquemas 1 a 8 y en los ejemplos específicos 1 a 16 y, por ejemplo, por un proceso descrito más abajo, que comprende

a) reaccionar un compuesto de fórmula

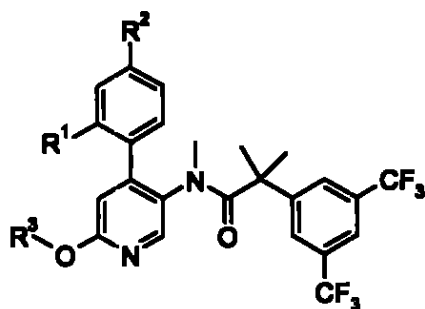


Intermediarios 5A-5B

con un compuesto de fórmula

R^3OH

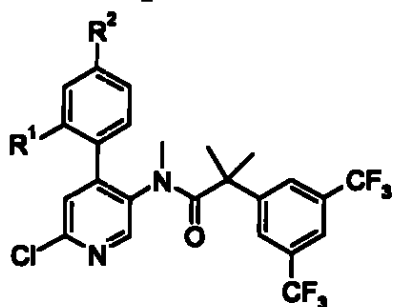
A un compuesto de fórmula



IA

en donde R^1 , R^2 y R^3 poseen los significados dados antes, o

b) reaccionar un compuesto de fórmula



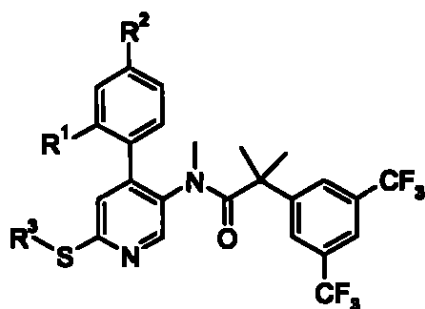
5

Intermediarios 5A-5B

con un compuesto de fórmula



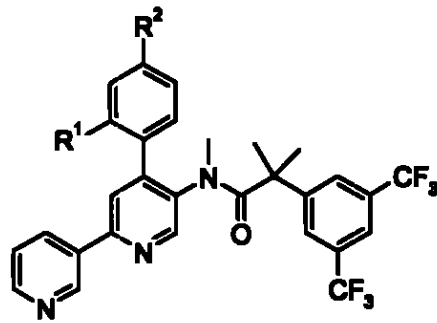
A un compuesto de fórmula



IB

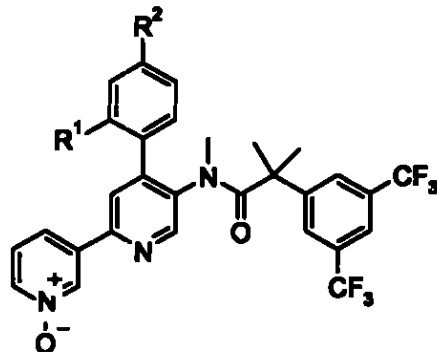
10 en donde R^1 , R^2 y R^3 poseen los significados dados anteriormente, o

c) reaccionar un compuesto de fórmula



IC

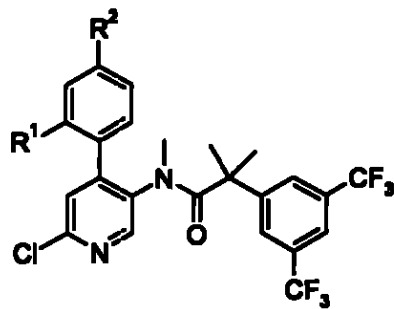
con ácido 3-cloroperbenzoico
a un compuesto de fórmula



ID

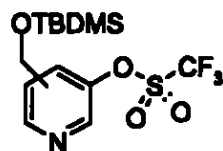
5 en donde R¹ y R² poseen los significados dados anteriormente,

d) reaccionar un compuesto de fórmula



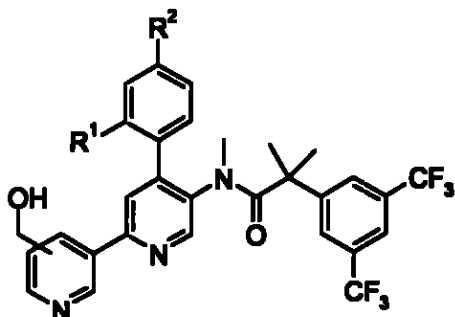
Intermediarios 5A-5B

10 con un compuesto de fórmula



75

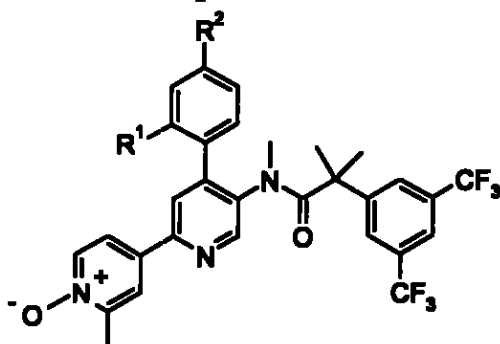
a un compuesto de fórmula



IE

en donde R^1 y R^2 poseen los significados dados anteriormente, o

5 e) reaccionar un compuesto de fórmula

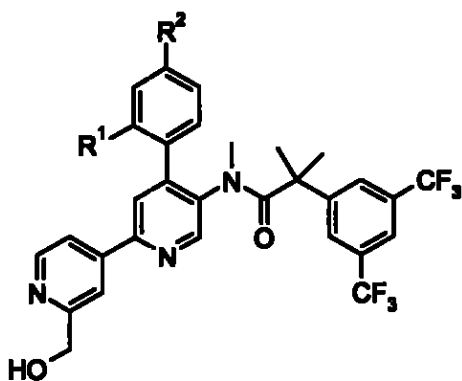


IF

con un compuesto de fórmula



a un compuesto de fórmula



IG

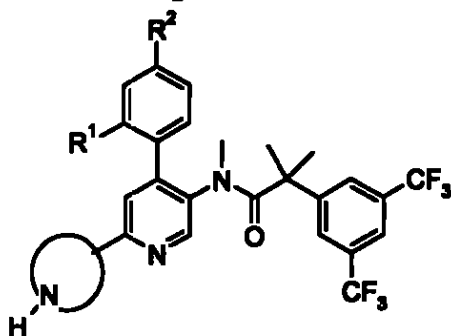
10

en donde R^1 y R^2 poseen los significados dados anteriormente, o

80

76

f) reaccionar un compuesto de fórmula

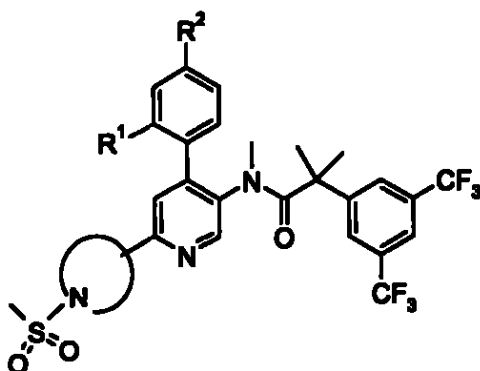


IH

con un compuesto de fórmula

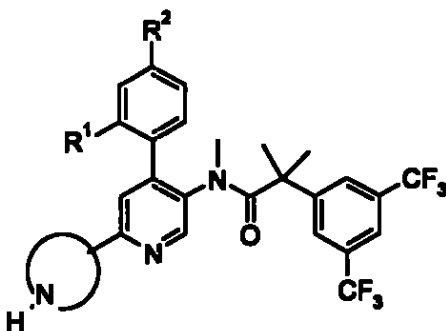


5 a un compuesto de fórmula



II

en donde R^1 y R^2 poseen los significados dados anteriormente, o



IH

10 g) reaccionar un compuesto de fórmula

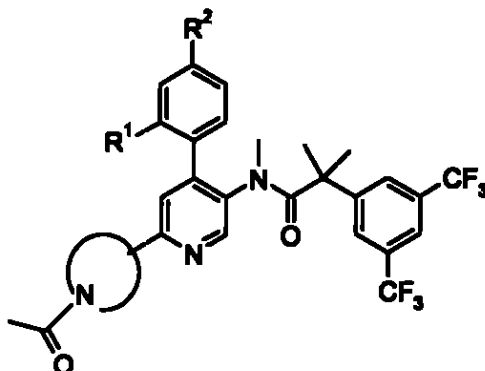
con un compuesto de fórmula



81

77

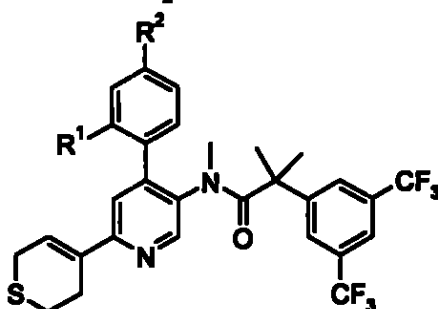
A un compuesto de fórmula



IJ

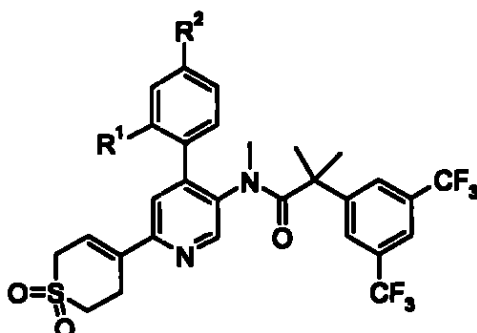
en donde R^1 y R^2 poseen los significados dados anteriormente, o

5 h) reaccionar un compuesto de fórmula



IK

con el compuesto ácido 3-cloroperbenzoico
a un compuesto de fórmula

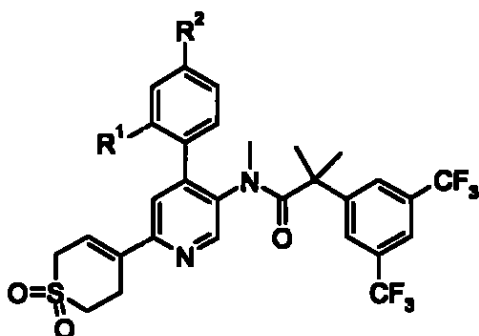


IL

10 en donde R^1 y R^2 poseen los significados dados anteriormente, o

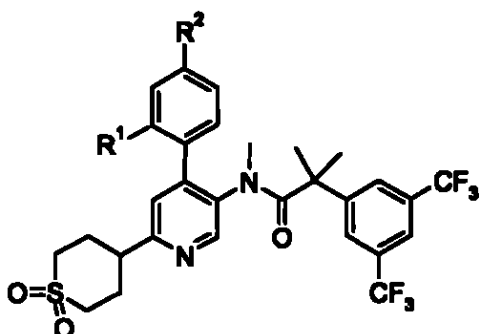
i) hidrogenando un compuesto de fórmula

78



IL

A un compuesto de fórmula



IM

en donde R^1 y R^2 poseen los significados dados anteriormente, y

si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

En general, los compuestos de fórmula I pueden prepararse como sigue:

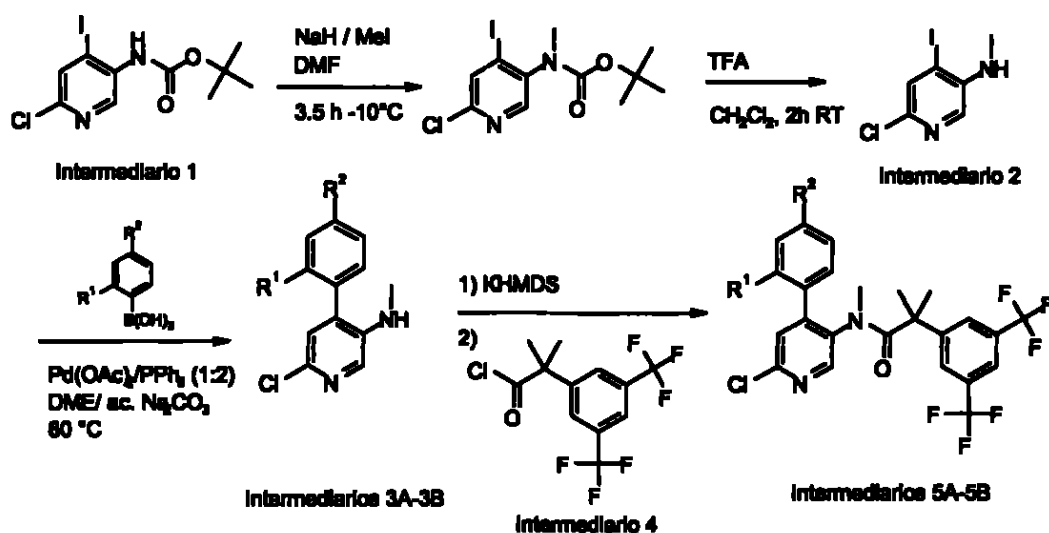
En los esquemas las siguientes abreviaciones han sido utilizadas:

DMF	N,N-dimetilformamida
THFA	ácido trifluoroacético
DME	etilen glicol dimetil éter
15 KHMDS	hexametildisilazida potásica
TBDMS	grupo protector terc-butildimetilsililo
THF	tetrahidrofurano
MCPBA	ácido 3-cloroperbenzoico

dppf 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

TA temperatura ambiente

Esquema 1



en donde R^1 posee el significado dado anteriormente.

- 5 De acuerdo con el esquema 1, los intermediarios 5A-5B pueden prepararse como sigue:

Intermediario 1

A una solución de (6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbamato de terc-butilo en DMF se le añade hidruro sódico a alrededor de -10 °C. (La preparación de (6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbamato de terc-butilo ha sido descrita en US 2002/0022624 A1.) La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Tras alrededor de 1 h, la mezcla se volvió a enfriar y se añadió yodometano.

- 15 Intermediario 2

A una solución de (6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-metil-carbamato de terc-butilo en diclorometano se le añadió ácido trifluoroacético a 0 °C.

Intermediario 3A

Una mezcla de (6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-metil-
amina, ácido 2-clorofenilbórico, acetato de paladio (II),
trifenilfosfina, solución de carbonato sódico y 1,2-
dimetoxietano se calentó a alrededor de 80 °C durante 90
5 min.

Intermediario 3B

El Intermediario 3B se obtuvo de acuerdo con el proce-
dimiento descrito antes para la preparación de [6-cloro-4-
(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina usando ácido 4-
10 fluoro-2-metil-fenilbórico en lugar de ácido 2-
clorofenilbórico.

Intermediario 4

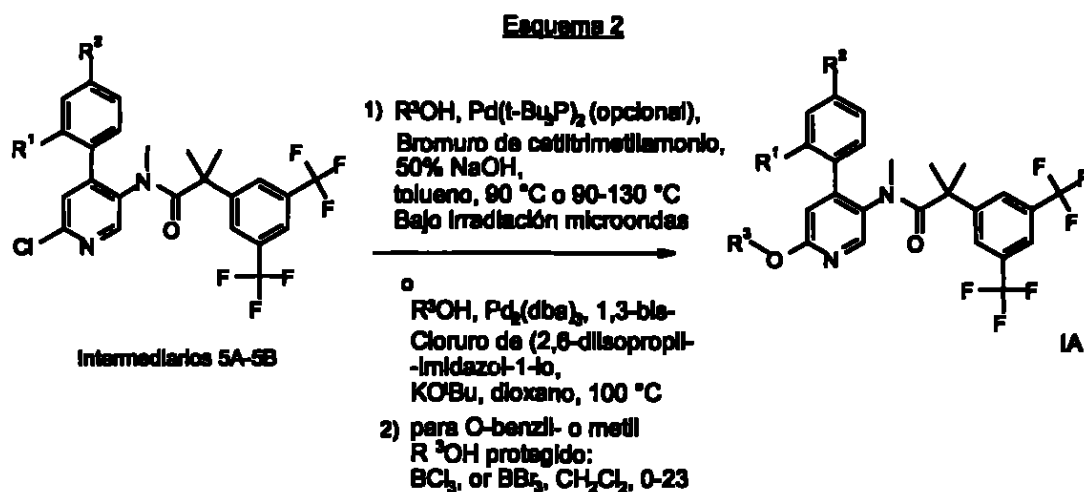
El Intermediario 4 se obtuvo de acuerdo con el proce-
dimiento descrito en WO 0279134 A1.

15 Intermediario 5A

A una solución de [6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-
3-il]-metil-amina (Intermediario 3A) se añadió tetrahidro-
furano gota a gota a alrededor de 0 °C una solución de
bis(trimetilsilil)amida potásica en tetrahidrofurano. La
20 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
30 min. Tras enfriar a 0 °C se añadió cloruro de 2-(3,5-
bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo (Intermediario
4). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura
ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante alrede-
25 dor de 1 h.

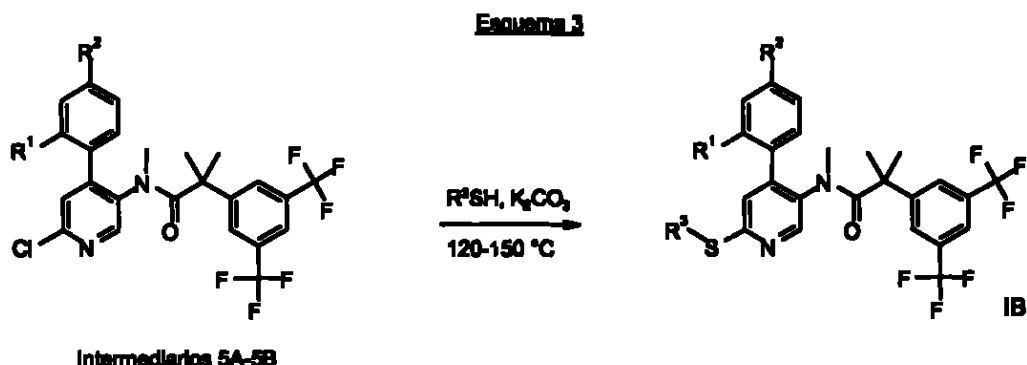
Intermediario 5B

Te Intermediario 5B se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito antes para la preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida (Intermediario 5A) usando [6-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina (Intermediario 3B) en lugar de [6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina (Intermediario 3A).



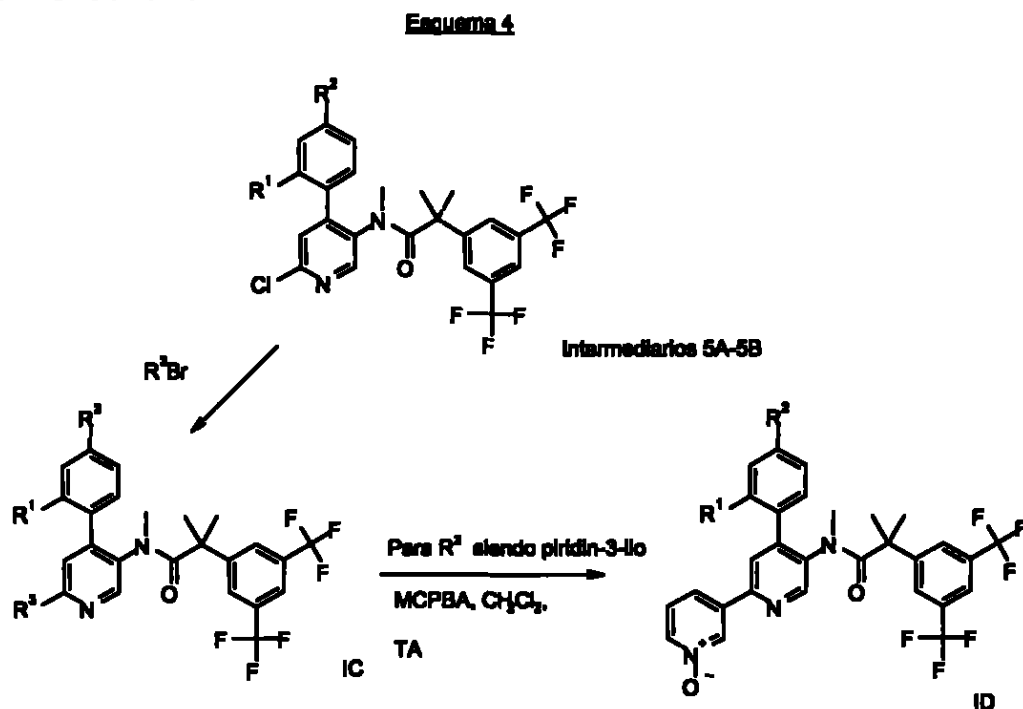
Compuestos de fórmula IA pueden prepararse como sigue:

Una mezcla de un Intermediario 5A-5B, un alcohol correspondiente, tal como L-prolinol o 2-(benciloxi)etanol o 1,3-dimetoxi-2-propanol, bromuro de cetiltrimetilamonio, bis(tri-terc-butilfosfina)paladio, NaOH y tolueno son desgasificados por dos ciclos de congelación descongelación. La mezcla de reacción se calentó bajo argón a alrededor de 90 °C durante hasta 3 días.



Los compuestos de fórmula IB pueden prepararse como sigue:

Una mezcla de Intermediario 5A-5B, 2-mercapto-alcohol y carbonate potásico se calentó bajo argón a alrededor de 140 °C durante 3 h.



Los compuestos de fórmula IC pueden prepararse como sigue:

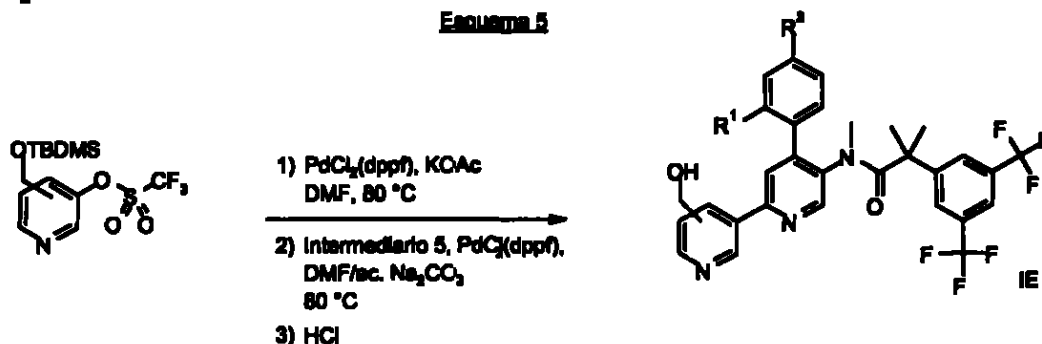
10 A una solución de un compuesto de fórmula R³Br, por ejemplo 3-bromopiridina en THF se le añade una solución de cloruro de isopropil magnesio en THF a alrededor de -60 °C.

La solución resultante se mantiene a -40 °C durante alrededor de 15 min y se deja calentar entonces a temperatura ambiente. Entonces se añade una solución de cloruro de zinc en THF a la suspensión. Esta mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución del Intermediario 5A-5B y tetraquis(trifenilfosfin)paladio en THF la mezcla de reacción se calentó durante alrededor de 16 h.

Para R^3 = piridilo, puede usarse el siguiente procedimiento para obtener un compuesto de fórmula ID:

A una solución de un compuesto de fórmula IC, por ejemplo 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida en diclorometano se le añade ácido 3-cloroperbenzoico a temperatura ambiente.

Esquema 5

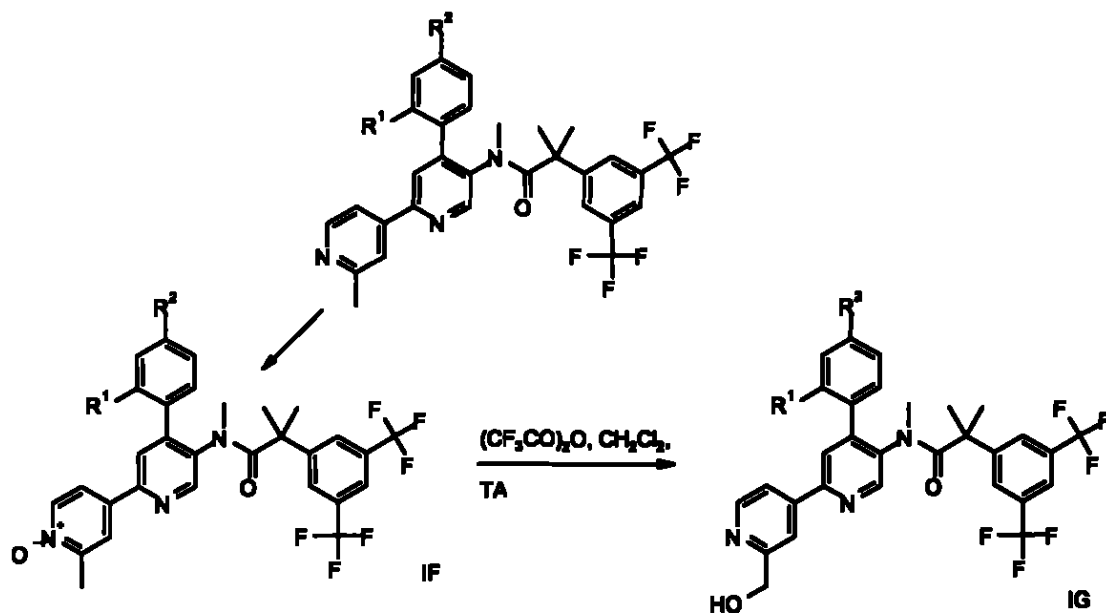


Trifluoro-metanosulfonato de 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-3-ilo pueden prepararse como sigue:

A una solución de 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-3-ol (la preparación se describe en detalle en el ejemplo 8a a 8d) y se añade trietilamina en diclorometano una solución de anhídrido trifluorometano-sulfónico en diclorometano a 0 °C.

Una mezcla de trifluoro-metanosulfonato de 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-3-ilo, diboro bis(pinacolato) y acetato potásico en N,N-dimetilformamida es desoxigenado por tres ciclos de congelación descongelación. Tras la adición de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) aducto de diclorometano la mezcla de reacción se agitó a alrededor de 80 °C toda la noche. Enfriamiento a temperatura ambiente es seguido por la adición de una solución de carbonato sódico, 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida (Intermediario 5A-5B) y dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) aducto de diclorometano. La mezcla de reacción se calienta a alrededor de 80 °C toda la noche.

Esquema 6

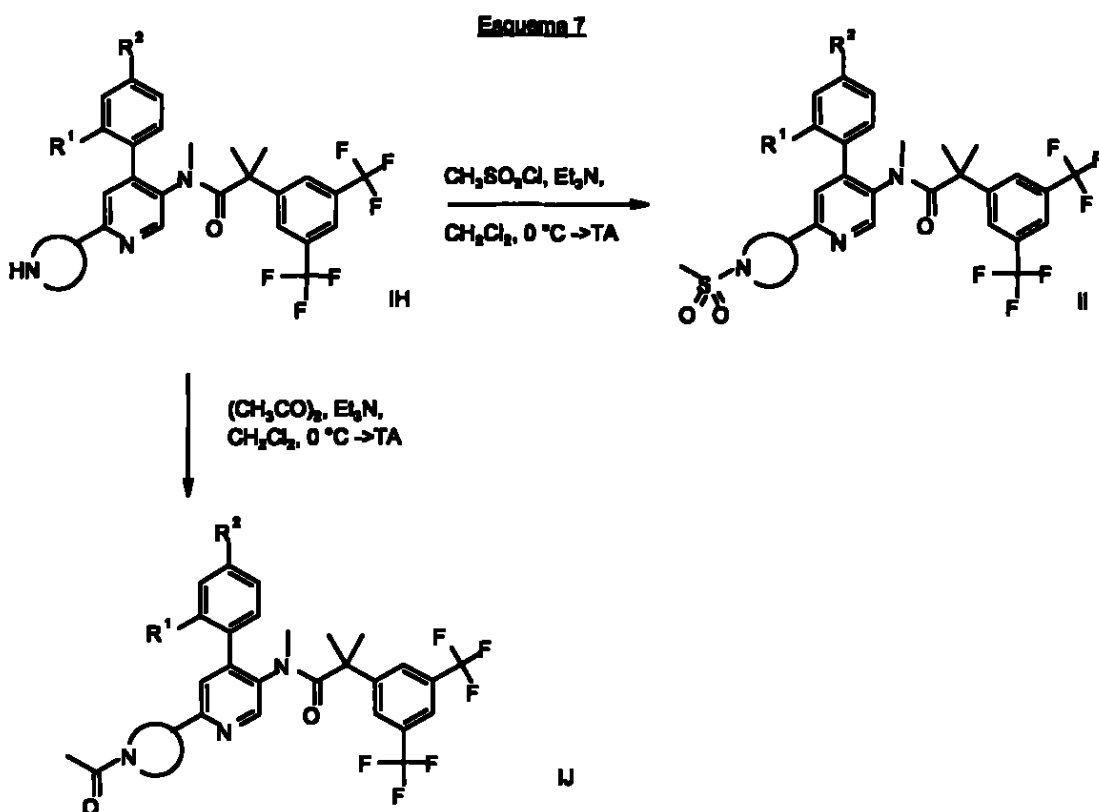


La preparación de los intermediarios, por ejemplo 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2'-metil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-

isobutiramida y un compuesto de fórmula IF puede llevarse a cabo en analogía a la descripción del esquema 4.

El compuesto de fórmula IG, por ejemplo 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2'-hidroximetil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida puede prepararse como sigue:

Una solución de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2'-metil-1'-oxi-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida (IF) y anhídrido trifluoroacético se agita a temperatura ambiente durante la noche. La adición de otra porción de anhídrido trifluoroacético y agitación de aproximadamente de otras 20 h puede ser necesario para llegar a completar la conversión.



15

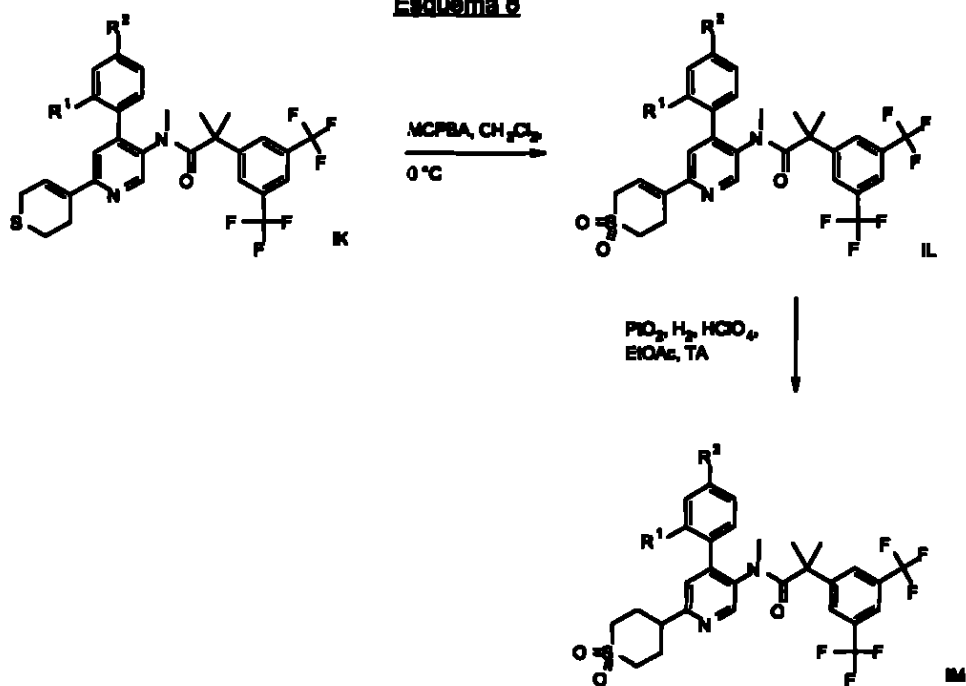
Una solución de un compuesto protegido de fórmula IH,

por ejemplo 5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxilato de terc-butilo y ácido trifluoroacético en diclorometano se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 15 min. La mezcla, que contiene el compuesto de fórmula IH se basifica, extrae y seca.

A una solución de este compuesto de fórmula IH, por ejemplo 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonyl-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida en diclorometano se añade trietilamina y cloruro de metanosulfonylo a 0 °C.

Un compuesto de fórmula IJ puede prepararse de acuerdo con el método descrito para la preparación de compuestos de fórmula Ii, usando anhídrido acético en lugar de cloruro de metanosulfonylo en el último paso.

Esquema 8



Un compuesto de fórmula IK se obtuvo en analogía al procedimiento descrito antes para la preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(3-hidroximetil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida
5 (ejemplo 7) usando 2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en lugar de ácido 3-(hidroximetil)fenilbórico.

A una solución que contiene un compuesto de fórmula IK, por ejemplo 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3,6-
10 dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida en diclorometano se añade ácido 3-cloroperbenzoico a 0 °C. Tras alrededor de 3 h la mezcla de reacción se diluyó con una solución de hidróxido sódico, se extrajo y se purificó para obtener un
15 compuesto de fórmula IL.

Además, una solución de este compuesto, por ejemplo 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-
20 piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida y 1 gota de ácido perclórico en acetato de etilo es desgasificado por tres ciclos de congelación descongelación. Tras añadir el óxido de platino(IV) bajo argón la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante alrededor de 6 h.

25 Como se ha mencionado antes, los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son antagonis-

tas duales de los receptores de Neuroquinina 1 y 3.

Los compuestos se investigaron de acuerdo con las pruebas dadas hasta aquí.

NK₁

5 La afinidad de los compuestos prueba para el receptor NK₁ se evaluó en los receptores humanos NK₁ en células CHO infectadas con el receptor humano NK₁ (usando los sistemas de expresión del virus Semliki) y radiomarcados con [³H] sustancia P (concentración final 0,6 nM). Los ensayos de
10 unión se realizaron en tampón HEPES (50 mM, pH 7,4) que contiene BSA (0,04 %) leupeptina (16,8 µg / ml), MnCl₂ (3mM) y fosforamidon (2 µM). Los ensayos de unión consistieron de 250 µl de suspensión de membrana (aproximadamente 1,5 µg/pocillo en una placa de 96 pocillos), 0,125 µl de tampón
15 de agente de desplazamiento y 125 µl de [³H] sustancia P. Las curvas de desplazamiento se determinaron con al menos siete concentraciones del compuesto. Los tubos de ensayo se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente tras el cual el contenido del tubo se filtró rápidamente bajo vacío
20 a través de filtros GF/C presumergidos durante 60 min con PEI (0,3%) con lavados 3x 1 ml de tampón HEPES (50 mM, pH 7,4). La radioactividad retenida en los filtros se midió por conteo de centelleo. Todos los ensayos se realizaron por duplicado en al menos 2 experimentos separados.

25

NK₃

La afinidad del receptor recombinante humano NK₃ (hNK₃) se determinó en un ensayo en placas de 96 pocillos, usando [³H]SR142801 (concentración final 0,3 nM) para radiomarcar

el receptor hNK₃ en presencia de 10 concentraciones del compuesto competente o tampón. La unión no específica se determinó usando SB22220010 μ M. El tampón de ensayo consistió en Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), BSA (0,1 %), MnCl₂ (4 mM) y fosforamidón (1 μ M). Las preparaciones de membrana de los receptores hNK₃ (aproximadamente 2,5 μ g/pocillo en una placa de 96 pocillos) se utilizaron para iniciar la incubación durante 90 min a temperatura ambiente. Este ensayo se terminó por filtración rápida bajo vacío a través de filtros GF/C, presumergidos durante 90 min con PEI (0,3 %), con lavados 3 x 0,5 ml de tampón Tris enfriado con hielo (50 mM, pH 7,4) que contiene 0,1 % BSA. La radioactividad retenida en los filtros se midió por conteo de centelleo. Todos los ensayos se realizaron por duplicado en al menos dos experimentos por separado.

La actividad de los presentes compuestos se describe en la siguiente tabla:

Ejemplo	pki NK1	pki NK3
No.		
1	9,25	7,71
2	8,91	8,04
3	9,07	7,63
4	8,63	8,07
5	8,89	7,79
6	9,01	7,61
7	8,92	8,16
8	8,74	8,21
9	8,81	7,94

10	9,21	8,58
11	8,96	8,19
12	9,23	7,67
13	8,79	7,84
14	8,94	7,85
15	9,23	8,17
16	8,86	7,78

Intermediario 1

(6-Cloro-4-yodo-piridin-3-il)-metil-carbamato de terc-butilo

A una solución de 1,00 g (2,82 mmol) (6-cloro-4-yodo-
5 piridin-3-il)-carbamato de terc-butilo en 10 ml DMF se añadió 0,12 g (3,1 mmol) hidruro sódico (60% en aceite mineral) a -10 °C. (La preparación de (6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbamato de terc-butilo ha sido descrita en US 2002/0022624 A1.) La mezcla de reacción se dejó calentar a
10 temperatura ambiente. Tras 1 h, la mezcla se reenfrió a -10 °C, y 0,44 ml (7,1 mmol) se añadió yodometano durante 5min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Tras 2,5 h a temperatura ambiente, la reacción se paró por adición de 10 ml de una solución saturada acuosa
15 de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos / acetato de etilo = 4:1) para proporcionar
20 1,06 g (100%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

MS m/e (%): 368 (M⁺, 1)

Intermediario 2

(6-Cloro-4-yodo-piridin-3-il)-metil-amina

A una solución de 8,65 g (19,6 mmol) (6-cloro-4-yodo-
5 piridin-3-il)-metil-carbamato de terc-butilo en 20 ml de
diclorometano se añadió 20,0 ml (261 mmol) de ácido tri-
fluoroacético a 0 °C. Tras agitar durante 2 h a temperatu-
ra ambiente la mezcla de reacción se concentró al vacío. El
residuo se trató con 50 ml de solución saturada de carbona-
10 to de sodio y se extrajo tres veces con 75 ml de acetato de
etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml
de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concen-
traron al vacío para proporcionar 6,1 g (87%) del compuesto
del título como un sólido marrón claro.

15 MS m/e (%): 268 (M⁺, 1)

Intermediario 3A

[6-Cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina

Una mezcla de 6,05 g (19,3 mmol) (6-cloro-4-yodo-
piridin-3-il)-metil-amina, 23,6 g (23,6 mmol) ácido 2-
20 clorofenilbórico, 441 mg (1,96 mmol) acetato de paladio
(II), 1,03 g (3,93 mmol) trifenilfosfina, 47,1 ml de solu-
ción 2 M de carbonato de sodio y 50 ml de 1,2-dimetoxietano
se calentó a 80 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se
enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 100 ml de
25 acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo con
100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas
se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío
y se purificaron por cromatografía flash para proporcionar

4,1 g (83%) del compuesto del título como un sólido marrón claro.

MS m/e (%): 253 (M+H⁺, 100)

Intermediario 3B

5 **[6-Cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina**

El compuesto del título se obtuvo como un sólido naranja con un rendimiento del 80% tras la cromatografía flash de acuerdo con el procedimiento descrito antes para
10 la preparación de ácido [6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina usando 4-fluoro-2-metil-fenilbórico en lugar de ácido 2-clorofenilbórico.

MS m/e (%): 251 (M+H⁺, 100)

Intermediario 4

15 **Cloruro de 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 0279134 A1.

Intermediario 5A

20 **2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida**

A una solución de 20 g (79 mmol) [6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina (Intermediario 3A) en 200 ml de tetrahidrofurano se añadió por goteo a 0 °C 113 ml
25 (94,8 mmol) de una solución 0,91 M de bis(trimetilsilil)amida potásica en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras enfriar a 0 °C se añadió gota a gota 27,7 g

(86,9 mmol) de cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-
2-metil-propionilo (Intermediario 4). La mezcla de reacción
se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a tempe-
ratura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató
5 con 220 ml de una solución 1 M de hidrogencarbonato de so-
dio y se extrajo con tres porciones de 200-ml de acetato de
etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sul-
fato de sodio y se trituraron con 150 ml de dietiléter para
proporcionar 34,6 g (82%) del compuesto del título como un
10 sólido blanco.

MS m/e (%): 535 (M+H⁺, 100)

Intermediario 5B

**2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(4-
fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida**

15 El compuesto del título se obtuvo como una espuma ama-
rilla clara en 87% de rendimiento tras la cromatografía
flash de acuerdo con el procedimiento descrito antes para
la preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-
cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida
20 (Intermediario 5A) usando [6-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-
fenil)-piridin-3-il]-metil-amina (Intermediario 3B) en lu-
gar de [6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metil-amina
(Intermediario 3A).

MS m/e (%): 533 (M+H⁺, 100)

25

Ejemplo 1

**2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-
6-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida**

a) N-[6-(2-Benciloxi-etoxi)-4-(2-cloro-fenil)-piridin-

3-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-
isobutiramida

Una mezcla de 0,10 g (0,19 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida, 0,03 ml (0,02 mmol) de 2-(benciloxi)etanol y 2 ml de dioxano se desgasificó por dos ciclos de congelación descongelación. Tras la adición de 7 mg (0,008 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 7,0 mg (0,016 mmol) de cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropil-fenil)-3H-imidazol-1-io y 32 mg (0,29 mmol) de terc-butolato potásico la mezcla de reacción se calentó bajo argón a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, seguido por la adición de 10 mg (0,089 mmol) de terc-butolato potásico, 7 mg (0,008 mmol) de tris(dibencilidenacetone)dipaladio (0) y 7,0 mg (0,016 mmol) de cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropil-fenil)-3H-imidazol-1-io. Tras calentar a 100°C durante 2 h la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con terc-butil metil éter y se lavó con dos porciones de agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con dos porciones de terc-butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La cromatografía Flash en columna proporcionó 60 mg (49%) del compuesto del título como un aceite viscoso amarillo claro.

MS m/e (%): 651 (M+H⁺, 100).

b) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-3-il]-N-metil-

isobutiramida

A una solución de 60 mg (0,092 mmol) N-[6-(2-benciloxi-etoxi)-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida en 2 ml de
5 diclorometano se añadió 0,13 ml (0,13 mmol) de una solución 1 M de tricloruro de boro en diclorometano a temperatura ambiente. Tras consumir el material de partida, se añadió 1 ml de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. La dilución con agua y 2 ml de una solución acuosa 1 M de
10 hidróxido sódico fue seguida por la extracción con tres porciones de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La cromatografía flash en columna proporcionó 36 mg (70%) del compuesto del título de un sólido blanco apagado.
15 MS m/e (%): 561 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 2

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

20 a) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(2-metoxi-1-metoximetil-etoxi)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

Una mezcla de 0,15 g (0,28 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida, 0,17 g (1,4 mmol) de 1,3-dimetoxi-2-propanol, 5 mg (0,01 mmol) de bromuro de trimetilamonio, 0,1 ml de NaOH 50 % y 1 ml de tolueno se desgasificó por dos ciclos de congelación descongelación. La
25

mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 30 min. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con dos porciones de terc-butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La cromatografía flash en columna proporcionó 0,11 g (63%) del compuesto del título como un sólido blanco apagado.

MS m/e (%): 619 (M+H⁺, 100).

10 b) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

A una solución de 0,11 g (0,21 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(2-metoxi-1-metoximetil-etoxi)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida en 2 ml de diclorometano se añadió 0,41 ml (0,41 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente toda la noche. Se paró con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico seguido por la extracción con dos porciones de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La cromatografía flash en columna proporcionó 30 mg (25%) del compuesto del título como un sólido blanco apagado.

25 MS m/e (%): 591 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 3

(8)-2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-N-

metil-isobutiramida

Una mezcla de 0,20 g (0,38 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida, 0,042 g (0,41 mmol) de L-prolinol, 0,003 g (0,009 mmol) de bromuro de trimetilamonio, 0,01 g (0,02 mmol) de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0), 0,05 ml de NaOH 50 % y 1,2 ml de tolueno se desgasificó por dos ciclos de congelación descongelación. La mezcla de reacción se calentó bajo argón a 90 °C durante 3 días. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con tres porciones de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La cromatografía flash en columna proporcionó 44 mg (20%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

MS m/e (%): 598 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 4

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

Una mezcla de 0,25 g (0,47 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida, 1,1 g (14 mmol) de 2-mercapto-etanol y 0,20 g (1,4 mmol) de carbonato potásico se calentó bajo argón a 140 °C durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con tres porciones de terc-butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de so-

dio y se concentraron al vacío. La cromatografía flash en columna proporcionó 0,13 g (50%) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS m/e (%): 575 (M+H⁺, 100).

5

Ejemplo 5

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

A una solución de 0,50 g (3,2 mmol) de 3-bromopiridina en 6 ml de THF seco se añadió 1,6 ml (3,2 mmol) de una solución 2 M de cloruro de isopropil magnesio en THF a -60 °C. La solución naranja resultante se mantuvo a -40 °C durante 15 min y se dejó consecuentemente calentar a temperatura ambiente. Tras 2 h 4,9 ml (4,9 mmol) de una solución 1 M de cloruro de zinc en THF seco se añadió a la suspensión naranja. Esta mezcla se agitó durante otras 2 h a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución de 1,0 g (1,9 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida y 0,11 g (0,095 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en 6 ml de THF la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. El enfriamiento a temperatura ambiente fue seguido por la parada con agua y una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico. La mezcla se extrajo con cuatro porciones de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con dos porciones de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La cromatografía flash proporcionó 0,36 g (33%) del compuesto del título como un sólido blanco apaga-

AB

do.

MS m/e (%): 576 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 6

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
5 metil-fenil)-1'-oxi-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-
isobutiramida

A una solución de 70 mg (0,12 mmol) de 2-(3,5-bis-
trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-
[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida en 2 ml de
10 diclorometano se añadió 33 mg (0,13 mmol) de ácido 3-
cloroperbenzoico a temperatura ambiente. Tras 3 h una por-
ción de gel de sílice se añadió a la mezcla de reacción se-
guida por concentración al vacío. El residuo se transfirió
a una columna de cromatografía flash. La elución proporcio-
15 nó 64 mg (89%) del compuesto del título como un sólido
blanco.

MS m/e (%): 592 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 7

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
20 metil-fenil)-6-(3-hidroximetil-fenil)-piridin-3-il]-N-
metil-isobutiramida

Una mezcla de 126 mg (0,236 mmol) de 2-(3,5-bis-
trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-
fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida, 40 mg (0,26
25 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)fenilbórico, 0,5 ml de una
solución acuosa 2 M de carbonato sódico y 2 ml de 1,2-
dimetoxietano se desgasificó por tres ciclos de congelación
descongelación. Tras la adición de 3 mg (0,01 mmol) de ace-

tato de paladio y 6 mg (0,02 mmol) de trifenilfosfina la mezcla de reacción se agitó bajo argón a 90 °C durante 12 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con una solución 2 M de carbonato sódico y se extrajo con tres porciones de terc-butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La cromatografía flash proporcionó 117 mg (82%) del compuesto del título como un sólido blanco.

10 MS m/e (%): 605 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 8

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5'-hidroximetil-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida

15 a) 5-Benciloxi-nicotinato de metilo

A una solución de 13,5 g (88,2 mmol) de 5-hidroxinicotinato de metilo en 220 ml de DMF se añadió en pequeñas porciones 4,6 g (97 mmol) de hidruro sódico (55% de dispersión en aceite) a 0 °C. Tras agitar a esta temperatura durante 1 h una solución de 11 ml (93 mmol) de bromuro de bencilo en 40 ml de DMF se añadió gota a gota durante un periodo de 15 min. Tras completar la adición la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cinco porciones de terc-butil metil éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con dos porciones de agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La cromatografía flash en columna proporcionó 10,7 g

(50%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

b) (5-Benciloxi-piridin-3-il)-metanol

A una solución de 12,2 g (50,0 mmol) 5-benciloxi-
5 nicotinato de metilo en 250 ml de tolueno se añadió una solución de 0,69 g (30 mmol) de borhidruro de litio en 30 ml THF a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h. Tras enfriar a 0 °C, 10 ml de agua y 60 ml de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico se añadió gota a gota. La basificación con 80 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y dilución con 200 ml de agua fue seguida por la extracción con cuatro porciones de terc-butyl metil éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se
10 concentraron al vacío. La cromatografía flash en columna proporcionó 6,4g (59%) del compuesto del título como un sólido blanco apagado.

c) 3-Benciloxi-5-(terc-butyl-dimetil-silaniloximetil)-piridin

20 A una solución de 0,75 g (3,5 mmol) de (5-benciloxi-piridin-3-il)-metanol y 0,52 g (7,7 mmol) de imidazol en 12 ml de DMF se añadió 0,58 g (3,8 mmol) de cloruro de terc-butildimetilsililo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 días. La dilución con una solución acuosa
25 0,2 M de hidróxido sódico fue seguida por la extracción con tres porciones de terc-butyl metil éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La

cromatografía flash en columna proporcionó 1,1 g (98%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

MS m/e (%): 330 (M+H⁺, 100).

d) 5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-3-ol

5 Una mezcla de 1,1 g (3,4 mmol) de 3-benciloxi-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin y 0,36 g de paladio sobre carbón (10%) en 17 ml de metanol se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró sobre Decalite y el filtrado se concen-
10 tró al vacío para proporcionar 0,78 g (96%) del compuesto bruto del título como un sólido amarillo claro.

MS m/e (%): 240 (M+H⁺, 100).

e) Trifluoro-metanosulfonato de 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-3-ilo

15 A una solución de 0,78 g (3,3 mmol) de 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-3-ol y 0,66 g (6,5 mmol) de trietilamina en 25 ml de diclorometano se añadió gota a gota durante un periodo de 20 min una solución de 1,1 g (3,9 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico en 8 ml de
20 diclorometano a 0 °C. Tras 20 min la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con dos porciones de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La
25 cromatografía flash en columna proporcionó 0,57 g (47%) del compuesto del título como una resina amorfa amarilla clara.

MS m/e (%): 372 (M+H⁺, 4).

f) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-

metil-fenil)-5'-hidroximetil-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-
metil-isobutiramida

Una mezcla de 0,15 g (0,41 mmol) de trifluoro-
metanosulfonato de 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-
5 piridin-3-ilo, 0,12 g (0,45 mmol) de bis(pinacolato)diboro
y 0,12 g (1,2 mmol) de acetato potásico en 4 ml de N,N-
dimetilformamida se desoxigenó por tres ciclos de congela-
ción descongelación. Tras la adición de 46 mg (0,056 mmol)
de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II)
10 aducto de diclorometano la mezcla de reacción se agitó a 80
°C toda la noche. El enfriamiento a temperatura ambiente
fue seguido por la adición de 2 ml de una solución acuosa 2
M de carbonato sódico, 0,20 g (0,38 mmol) de 2-(3,5-bis-
trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-
15 fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida y 23 mg (0,028
mmol) de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) pala-
dio(II) aducto de diclorometano. La mezcla de reacción se
calentó a 80 °C toda la noche. Tras enfriar a temperatura
ambiente la mezcla de reacción se diluyó con una solución
20 acuosa 0,1 M de hidróxido sódico y se extrajo con tres por-
ciones de terc-butil metil éter. Los extractos orgánicos
combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con
sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El resi-
duo se disolvió en 4 ml de una mezcla de metanol y se con-
25 centró en ácido clorhídrico acuoso (95:5) y se agitó a tem-
peratura ambiente durante 90 min. La mezcla se diluyó con
exceso de solución 1 M de hidróxido sódico y se extrajo con
tres porciones de terc-butil metil éter. Los extractos or-

gánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía flash en columna proporcionó 32 mg (14 %) del compuesto del título como un sólido marrón claro.

5 MS m/e (%): 606 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 9

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2'-hidroximetil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida

10 a) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2'-metil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida

Una mezcla de 90 mg (0,41 mmol) de 4-yodo-2-metil-piridina, 0,12 g (0,45 mmol) de bis(pinacolato)diboro y
15 0,12 g (1,2 mmol) de acetato potásico en 4 ml de N,N-dimetilformamida se desoxigenó por tres ciclos de congelación descongelación. Tras la adición de 46 mg (0,056 mmol) de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) aducto de diclorometano la mezcla de reacción se agitó a 80
20 °C toda la noche. El enfriamiento a temperatura ambiente fue seguido por la adición de 2 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico, 0,20 g (0,38 mmol) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida y 23 mg (0,028
25 mmol) de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) aducto de diclorometano. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C toda la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de re-

acción se diluyó con una solución acuosa 0,1 M de hidróxido
sódico y se extrajo con tres porciones de terc-butil metil
éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con
agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se fil-
5 traron y se concentraron. La cromatografía flash en columna
proporcionó 28 mg (13 %) del compuesto del título como un
sólido amarillo claro.

b) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
metil-fenil)-2'-metil-1'-oxi-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-
10 metil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo en 97% de rendimien-
to de acuerdo con el procedimiento descrito antes para la
preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-
fluoro-2-metil-fenil)-1'-oxi-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-
15 metil-isobutiramida (ejemplo 6) usando 2-(3,5-bis-
trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2'-
metil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida en lu-
gar de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
metil-fenil)-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida.

20 MS m/e (%): 606 (M+H⁺, 100).

c) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
metil-fenil)-2'-hidroximetil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-
metil-isobutiramida

Una solución de 49 mg (0,081 mmol) de 2-(3,5-bis-
25 trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2'-
metil-1'-oxi-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida
y 51 mg (0,24 mmol) de anhídrido trifluoroacético se agitó
a temperatura ambiente toda la noche. Otros 34 mg (0,16

7/16

mmol) de anhídrido trifluoroacético se añadieron y continuó la agitación durante 20 h. Tras la adición de metanol la mezcla de reacción se concentró al vacío. La cromatografía flash en columna proporcionó 31 mg (63 %) del compuesto del
5 título como un sólido blanco.

MS m/e (%): 606 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 10

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',6'-tetrahidro-
10 [2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida

a) 5-{[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-
propionil]-metil-amino}-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3',6'-
dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blan-
15 co en 47% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento
descrito antes para la preparación de 2-(3,5-bis-
trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(3-
hidroximetil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida
(ejemplo 7) usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-
20 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-
carboxilato de terc-butilo en lugar de ácido 3-
(hidroximetil)fenilbórico. 4-(4,4,5,5-Tetrametil-
[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-
carboxilato de terc-butilo se preparó como se describe por
25 P. Eastwood, Tetrahedron Lett. 2000, 41, 3705.

MS m/e (%): 680 (M+H⁺, 100).

b) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluor -2-
metil-fenil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-

AAA

il]-N-metil-isobutiramida

Una solución de 0,12 g (0,18 mmol) de 5-{[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionil]-metil-amino}-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxilato de terc-butilo y 0,50 ml (6,5 mmol) de ácido trifluoroacético en 1,5 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se basificó por la adición de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se extrajo con tres porciones de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar 0,10 g (99%) del compuesto del título bruto como un sólido blanco apagado.

MS m/e (%): 580 (M+H⁺, 100).

15 c) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida

A una solución de 0,10 g (0,17 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida en 2 ml de diclorometano se añadió 21 mg (0,21 mmol) de trietilamina y 21 mg (0,18 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 0 °C. Tras completar la adición la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min. La dilución con agua fue seguida por la extracción con tres porciones de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron por cromatografía flash para

proporcionar 77 mg (68%) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS m/e (%): 658 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 11

5 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidr - [2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida

a) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida

10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco apagado en 70% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito antes para la preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida (ejemplo 5)

15 usando 4-yodopiridina en lugar de 3-bromopiridina.

MS m/e (%): 576 (M+H⁺, 100).

b) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida

20 Una solución de 0,20 g (0,35 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida y 0,020 ml (0,35 mmol) de ácido sulfúrico concentrado en 4 ml de metanol se desgasificó por tres ciclos de congelación descongelación.

25 Tras la adición de 39 mg (0,17 mmol) de óxido de platino(IV) bajo argón la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repar-

MB

tió entre solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y diclorometano y se extrajo con tres porciones de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 0,19 g (94%)
5 del compuesto del título bruto como un sólido marrón.

MS m/e (%): 582 (M+H⁺, 100).

c) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonyl-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida

10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco apagado en 79% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito antes para la preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida (ejemplo 10 c)) usando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida en lugar de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1',2',3',6'-
15 tetrahydro-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida.
20

MS m/e (%): 660 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 12

(RS)-2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonyl-1',2',3',4',5',6'-
25 hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco apagado en rendimiento comparable de acuerdo con los procedimientos descritos antes para la preparación de 2-

AA

(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida (ejemplo 11, pasos b) y c)) usando 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida (ejemplo 5) en lugar de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida en el paso b).

10 MS m/e (%): 660 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 13

(RS)-N-[1'-Acetil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida

15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco apagado en rendimiento comparable de acuerdo con los procedimientos descritos antes para la preparación de (RS)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida (ejemplo 12) usando anhídrido acético en lugar de cloruro de metanosulfonilo en el último paso.

20 MS m/e (%): 624 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 14

25 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

a) 2-(3,6-Dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-

tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

A una solución de 1,3 ml (9,0 mmol) de diisoproilamina en 5 ml de THF seco se añadió 5,7 ml (9,0 mmol) de una solución 1,6 M de n-butil litio en hexanos a -78 °C. Tras
5 completar la adición la mezcla se dejó calentar a 0 °C. A esta solución se añadió gota a gota una solución de 1,0 g (8,6 mmol) de tetrahydro-4H-tiopirano en 5 ml de THF a -78 °C. Tras 30 min una solución de 3,1 g (8,8 mmol) de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) en 8 ml de THF se
10 añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 4 h. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar 2,1 g (98%) de trifluoro-metanosulfonato de 3,6-dihidro-2H-
15 tiopiran-4-ilo.

Una mezcla de 2,0 g (8,1 mmol) de trifluoro- metano-sulfonato 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, 2,3 g (8,9 mmol) debis(pinacolato)diboro, 0,18 g (0,24 mmol) de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano,
20 tano, 0,13 g (0,24 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno y 2,4 g (24 mmol) de acetato potásico en 20 ml de dioxano se agitó a 80 °C durante 16 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con agua y salmuera (1:1) y se extrajo con tres porciones de terc-butil metil éter. Los extractos orgánicos combinados se la-
25 varon con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La cromatografía flash en columna proporcionó 0,97 g (53%) del compuesto del título como una

7/16

resina naranja.

b) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro en 73% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento descrito antes para la preparación de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(3-hidroximetil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida
10 (ejemplo 7) usando 2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en lugar de ácido 3-(hidroximetil)fenilbórico.

MS m/e (%): 597 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 15

15 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

A una solución de 0,24 g (0,40 mmol) de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-
20 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida en 4 ml de diclorometano se añadió 0,21 g (0,84 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico a 0 °C. Tras 3 h la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa 0,15 M de hidróxido sódico y se extrajo con tres porciones de di-
25 clorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La cromatografía flash en columna proporcionó 0,23 g (92%) del compuesto del título como un sólido blanco apagado.

MS m/e (%): 629 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 16

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-
hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-
5 piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida

Una solución de 0,10 g (0,16 mmol) de 2-(3,5-bis-
trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-
1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-
N-metil-isobutiramida y 1 gota de de ácido perclórico (70%)
10 en 3 ml de acetato de etilo se desgasificó por tres ciclos
de congelación descongelación. Tras la adición de 11 mg
(0,048 mmol) de óxido de platino(IV) bajo argón la mezcla
de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a tem-
peratura ambiente durante 6 h. La mezcla se filtró sobre
15 Decalite y el filtrado se concentró al vacío. La cromato-
grafía flash en columna proporcionó 32 mg (32%) del com-
puesto del título como un sólido blanco.

MS m/e (%): 631 (M+H⁺, 100).

Ejemplo A

20 Los comprimidos de la siguiente composición se elabo-
ran de la forma habitual:

	<u>mg/comprimido</u>
Sustancia activa	5
Lactosa	45
25 Almidón de maíz	15
Celulosa Microcristalina	34
Estearato magnésico	1
Peso del comprimido	100

TAB

Ejemplo B

Las cápsulas de la siguiente composición se elaboran:

	<u>mg/cápsula</u>
Sustancia activa	10
5 Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talcio	5

Peso de cápsula rellena 200

La sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz
10 son mezclados primeramente en un mezclador y luego en una
máquina de molienda. La mezcla se devuelve al mezclador, se
le añade el talco y se mezcla generosamente. La mezcla se
rellena con una máquina en cápsulas duras de gelatina.

Ejemplo C

15 Los supositorios de la siguiente composición se elabo-
ran:

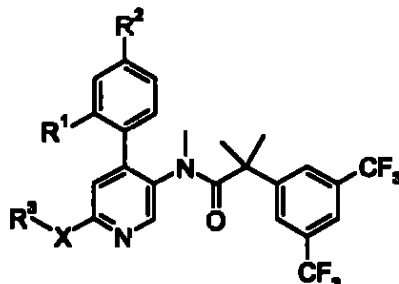
	<u>mg/sup.</u>
Sustancia activa	15
Masa de supositorio	1285
20 Total	1300

La masa de supositorio se funde en un recipiente de
vidrio o acero, se mezcla generosamente y se enfría a 45°C.
Acto seguido, la sustancia activa en polvo fino se le añade
y se agitan juntos hasta que se hayan dispersado completa-
25 mente. La mezcla se vierte en moldes de supositorio de ta-
maño adecuado, se deja enfriar, los supositorio se sacan
entonces de los moldes y se empaquetan individualmente en
papel de cera o de aluminio.

AA9

Reivindicaciones

1. El uso de compuestos de fórmula general



I

en donde

- 5 R¹ es alquilo inferior o halógeno;
R² es hidrógeno o halógeno;
R³ -(CHR')_nOH, fenilo, opcionalmente sustituido por
-(CHR')_nOH, o es un anillo heterocíclico, saturado,
parcialmente saturado o aromático de 5 o 6 miembros
10 con un heteroátomo, seleccionado del grupo consistente
de -N(R⁴)-, -N=, -N⁺=, -S- o -S(O)₂, y cuyos anillos
son opcionalmente sustituidos por -(CHR')_nOH;
R' es independientemente de "n" hidrógeno o -(CH₂)_nOH;
R⁴ es hidrógeno, -S(O₂)-alquilo inferior o -C(O)- alquilo
15 inferior;
X es -O-, -CH₂O-, -S- o un enlace;
n es 1 o 2;
o sales de adición ácida farmacéuticamente activas de
los mismos, para la preparación de medicamentos para el
20 tratamiento de esquizofrenia.

2. El uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde X es -O- o -CH₂O-.

3. El uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con la

reivindicación 2, en donde los compuestos son

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

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-
5 6-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-piridin-3-il]-N-metil-
isobutiramida o

(S)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
metil-fenil)-6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-N-
metil-isobutiramida.

10 4. El uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde X es -S-.

5. El uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 4, en donde el compuesto es

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
15 metil-fenil)-6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-il]-N-
metil-isobutiramida.

6. El uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde X es un enlace y R³ es un anillo
heterocíclico, saturado, parcialmente saturado o aromático
20 de 5 o 6 miembros con un heteroátomo, seleccionado del gru-
po consistente en -N(R⁴)-, -N=, $\overset{\text{O}}{\underset{\cdot\cdot}{\text{N}}^+}$, -S- o -S(O)₂, y cuyos
anillos están opcionalmente sustituidos por -(CHR')_nOH.

7. El uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 6, en donde los compuestos son:

25 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
metil-fenil)-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
metil-fenil)-1'-oxi-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-

- isobutiramida,
- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(3-hidroximetil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,
- 5 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5'-hidroximetil-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,
- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2'-hidroximetil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-
- 10 metil-isobutiramida,
- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,
- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
- 15 metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,
- (RS)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,
- 20 (RS)-N-[1'-acetil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,
- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-
- 25 metil-isobutiramida,
- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida o

122

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
5 cación 1, cuyos compuestos son

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

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-piridin-3-il]-N-metil-
10 isobutiramida o

(S)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
15 metil-fenil)-6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

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

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-
20 metil-fenil)-1'-oxi-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

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

25 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5'-hidroximetil-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

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

metil-fenil)-2'-hidroximetil-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

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

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

(RS)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-
10 hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-il]-N-metil-isobutiramida,

(RS)-N-[1'-acetil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida,

15 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida,

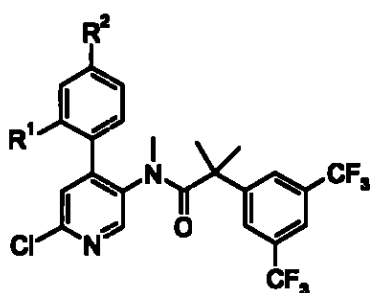
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida o
20

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

9. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I
25 como se define en las reivindicaciones 1 a 8, cuyo proceso comprende

a) reaccionar un compuesto de fórmula

120

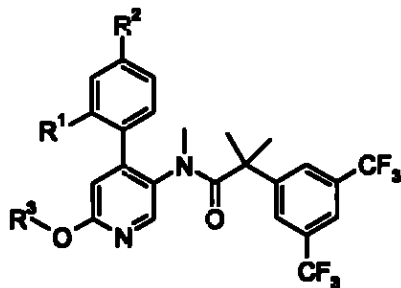


Intermediarios 5A-5B

con un compuesto de fórmula



a un compuesto de fórmula

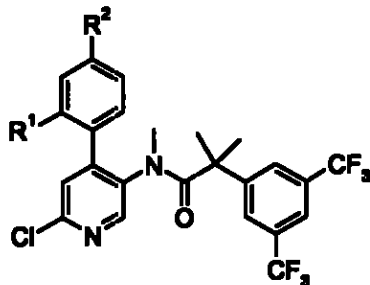


5

IA

en donde R^1 , R^2 y R^3 poseen los significados dados en la reivindicación 1, o

b) reaccionar un compuesto de fórmula



Intermediarios 5A-5B

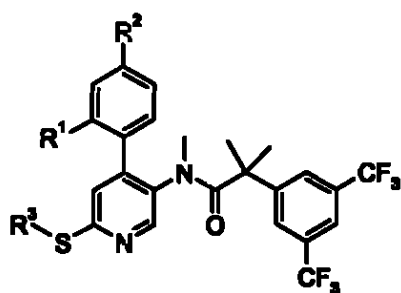
10

con un compuesto de fórmula



a un compuesto de fórmula

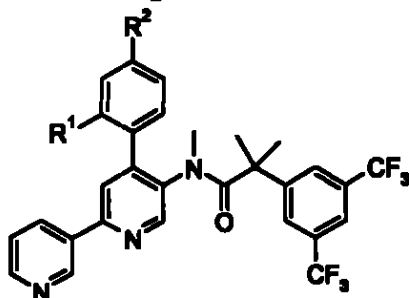
725



IB

en donde R¹, R² y R³ poseen los significados dados en la reivindicación 1, o

c) reaccionar un compuesto de fórmula

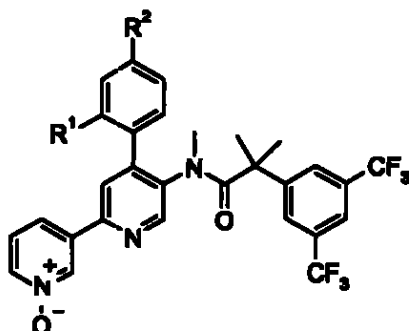


5

IC

con ácido 3-cloroperbenzónico

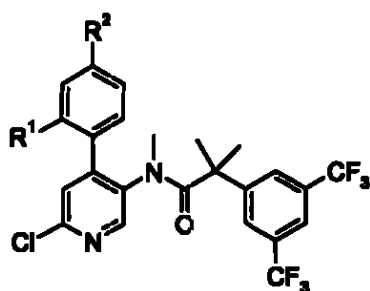
a un compuesto de fórmula



ID

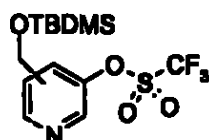
en donde R¹ y R² poseen los significados dados en la
10 reivindicación 1,

d) reaccionar un compuesto de fórmula

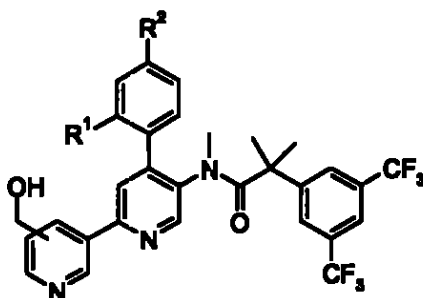


Intermediarios 5A-5B

con un compuesto de fórmula



a un compuesto de fórmula

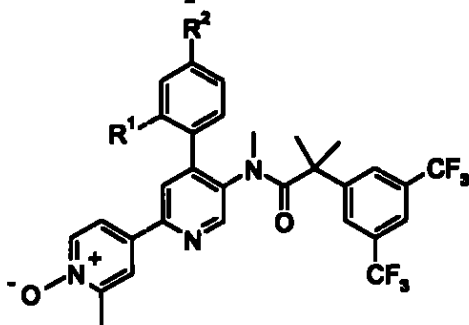


5

IE

en donde R¹ y R² poseen los significados dados en la reivindicación 1, o

e) reaccionar un compuesto de fórmula



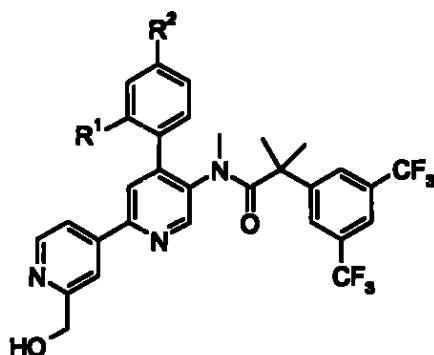
IF

10

con un compuesto de fórmula



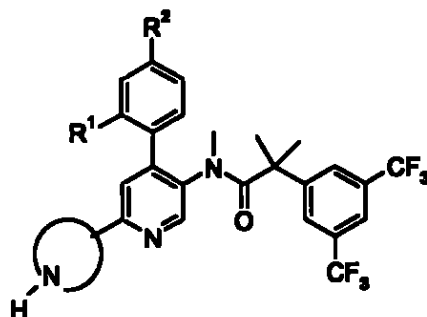
a un compuesto de fórmula



IG

en donde R^1 y R^2 poseen los significados dados en la
5 reivindicación 1, o

f) reaccionar un compuesto de fórmula



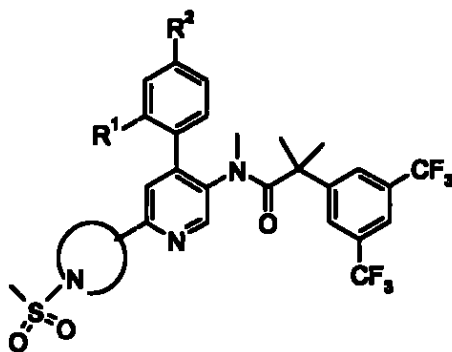
IH

con un compuesto de fórmula



10

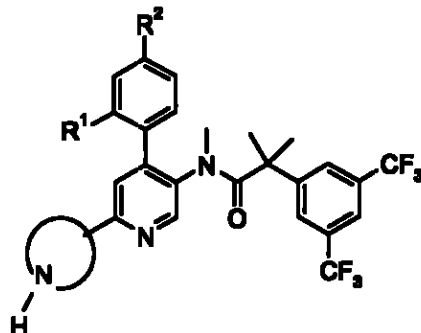
a un compuesto de fórmula



II

en donde R^1 y R^2 poseen los significados dados en la reivindicación 1, o

g) reaccionar un compuesto de fórmula

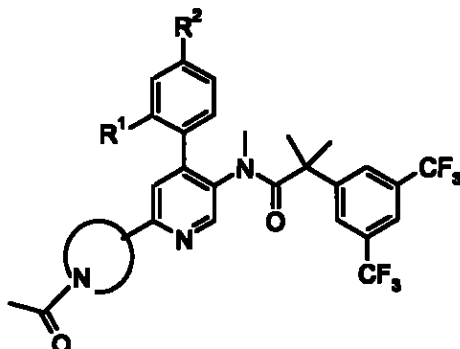


IH

5 con un compuesto de fórmula



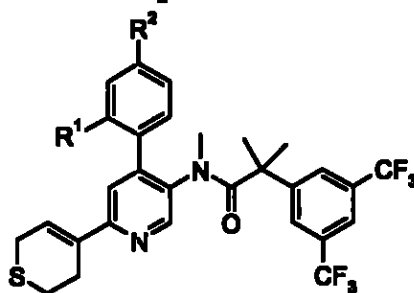
a un compuesto de fórmula



IJ

10 en donde R^1 y R^2 poseen los significados dados en la reivindicación 1, o

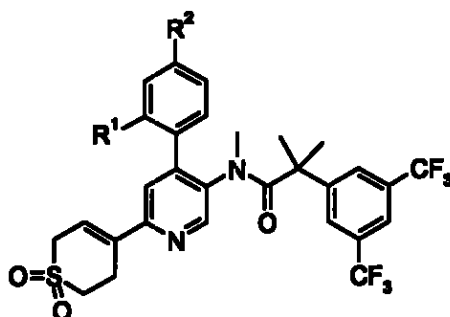
h) reaccionar un compuesto de fórmula



IK

125

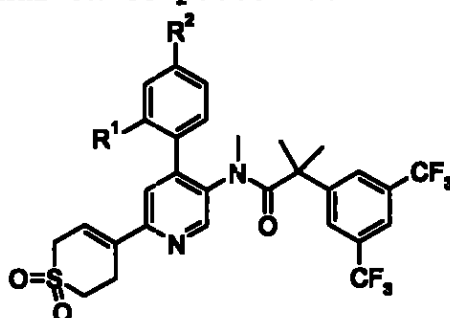
con el compuesto ácido 3-cloroperbenzóico
a un compuesto de fórmula



IL

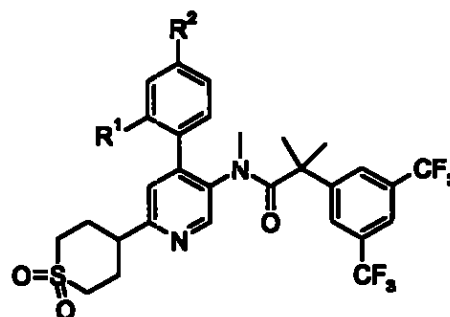
en donde R^1 y R^2 poseen los significados dados en la
5 reivindicación 1,0

i) hidrogenar un compuesto de fórmula



IL

a un compuesto de fórmula



IM

10 en donde R^1 y R^2 poseen los significados dados en la reivindicación 1, y
si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de

~~AD~~

adición ácida farmacéuticamente aceptable.

126

104

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-25-061
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 21792

Declaración

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

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea, Suiza,

Basilea, Suiza, este día 14-06-2005 (día catorce de junio de dos mil cinco)

Sello notarial

Leg. Prot. 2005 No. 154

(firma: ilegible)

Notario Público

Dr. Peter Kuster
Abogado y Notario
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basilea

APOSTILLA

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

1. País: Suiza
Este documento oficial
2. ha sido firmado por Dr. (ilegible) P. Kuster
3. actuando como Notario Oficial
4. lleva el sello/estampilla de (ilegible)

CERTIFICADO

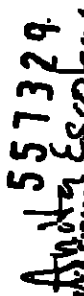
- | | |
|--|-------------------------------|
| 5. en Basilea | 6. el día 15 de junio de 2005 |
| 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea | |
| 8. No. 5609/9313 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma (ilegible) |
| Sello de la Cancillería de la Ciudad | Ruedi Eggs |

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 3177/00 MIN. JUSTICIA

NITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 JUN 26 A 11:21

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
557329

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito

Patrick Schnider, químico, ciudadano suizo
Bimbaumweg 15
CH-4103 Bottmingen, Suiza

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

Antagonistas Duales NK1/NK3 contra la Esquizofrenia

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
Europa	06.08.2004	04103794.6

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

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

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

a

7/84

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

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza

el 16 de agosto de 2004

(firma: ilegible)

Patrick Schnider

+

755

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de la persona anteriormente nombrada

Patrick Schnider, químico

**empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente,
es auténtica.**

Basilea, Suiza

18 de agosto de 2004

No. (ilegible)

(firma: ilegible)

Ruedi Eggs

Cancillería de Estado del

Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Se requiere legalización

**Traducido según mi mejor saber y entender, este día 25 de enero de 2007,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.**

**TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO**

5

AK

132

Colombia

Case 21792

Declaration

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

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

Basle/Switzerland, this 14-06-2005 (fourteenth day of June two thousand five)

H. P. Kuster
M. K.

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

Leg. Prot. 2005 No. 154

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. Is signed by *Dr. iur.**P. Kuster*3. in his/her function as *adv. Notar*4. and certified by the seal of the *Basle*

Certified

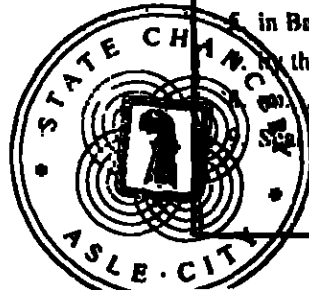
5. in Basel (Bâle)

6. on **15. Juni 2005**

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

8. No. *5.600/9313*

9. Seal stamp:

10. Signature: *Ruedi Egg*

787

Assignment

133

I/WE, the undersigned

Patrick Schnider, chemist, a Swiss citizen
 Birnbaumweg 15
 CH-4103 Bottmingen, Switzerland

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

DUAL NK1/NK3 ANTAGONISTS AGAINST SCHIZOPHRENIA**Dual NK1/NK3 receptor antagonists for the treatment of schizophrenia**

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country	Filing date	Serial No.
Europe	06.08.2004	04103794.6

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
 Grenzacherstrasse 124,
 CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basel, Switzerland

on August 16, 2004

Patrick Schnider Patrick Schnider

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Patrick Schnider, chemist

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are personally known to us, is genuine.

Basel, Switzerland

16 Aug 2004

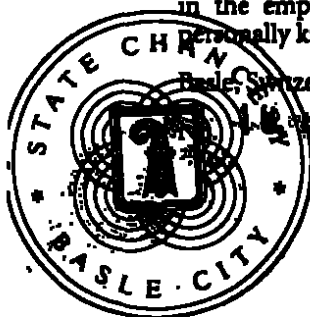
11342

State Chancery of the
 Canton of Basle-City

-tuedl Egg.

Legalization required

7132



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

135

Folio 140

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	07 12585
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/008144
	Fecha inicio fase nacional	06/03/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2989
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

8 JUN 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall