



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-1211

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

USO DE 2-TIO-3,5-DICIANO-4-FENIL-6-AMINOPIRIDINAS SUSTITUIDAS EN EL
TRATAMIENTO DE NAUSEAS Y VOMITOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BAYER HEALTHCARE AG

DOMICILIO

51368 Leverkusen, República Federal de Alemania

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

22. BOGOTÁ, D. C.,

C.C. 438.019 de Usaquén


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

Rad. 07-001211- -00000-0000

Loc. 2007-07-05 10:17:31 Usp. 2000 NUESTRAS ACCIONES

No. 11 PATENTE

Evt: 3/0 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION

FOLIO 48

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**
SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: **BAYER HEALTHCARE AG**
sociedad constituida y existente bajo las leyes
de República Federal de Alemania

 Dirección: 51368 Leverkusen
República Federal de Alemania

 Domicilio: 51368 Leverkusen
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 38 11
Fax: 211 88 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

 Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. **Thomas KRAHN**
Wienerstrasse 29,
58135 Hagen,
República Federal de Alemania

 3. **Ulrich ROSENTERER**
Obere Rutenbeck 6,
42349 Wuppertal,
República Federal de Alemania

 5. **Thomas KRÄMER**
Schneewittchenweg 37,
42111 Wuppertal,
República Federal de Alemania

 2. **Wolfgang THIELEMANN**
Ziegenburg 1,
42107 Wuppertal,
República Federal de Alemania

 4. **Nicole DIEDRICHS**
Laurentiusstrasse 12,
42103 Wuppertal,
República Federal de Alemania

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/006779

 Fecha: 23 de junio de 2005

 Publicación Internacional No. WO 2006/002823 A1

 Fecha: 12 de enero de 2006

6

TÍTULO (54)
**USO DE 2-TIO-3,5-DICIANO-4-FENIL-6-AMINOPIRIDINAS SUSTITUIDAS EN EL
TRATAMIENTO DE NAÚSEAS Y VÓMITOS**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/4427

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐
(33) País de Origen
DE
(32) Fecha
6 de julio de 2004
(31) Número de Solicitud
102004032651.7

9

Comprobante de pago No.: 06-99,163Fecha: 27 de diciembre de 2006067-1523 de enero de 2007

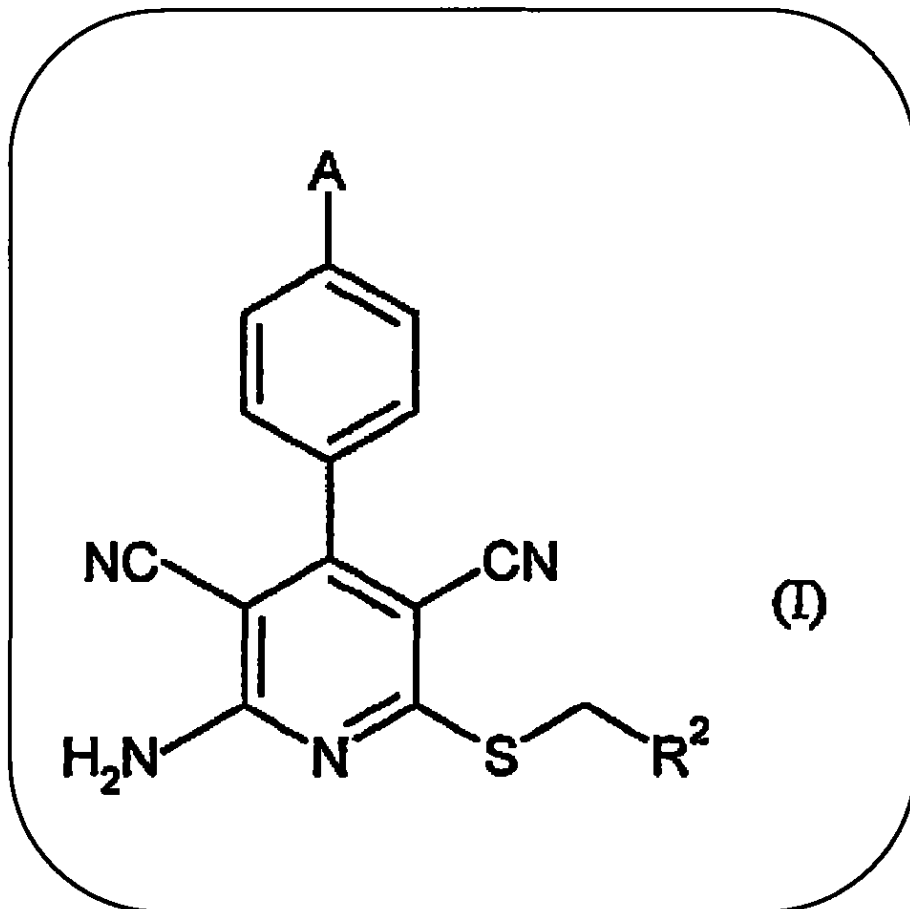
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de accaso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

Emilio Ferrero
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NNJ

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/002823 A1

Descripción:

Páginas 11 en el idioma original

Páginas 10 en español

Reivindicaciones: Número (s) 8

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

**" ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA. 8 - COLOMBIA**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

14033
11348

domiciliado (s) en/of

51368 Leverkusen, Germany , hereby ratify the patent

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a No 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation shall be declared null and void, by the principal, the first or second alternate, or by the Notary Public, and the mere fact or its existence will suffice. The effect of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time as the principal representative, or the first or second alternate in their turn ceases, by the principal, the first or second alternate, or by the Notary Public, and the mere fact or its existence will suffice. The effect of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time as the principal representative, or the first or second alternate in their turn ceases, by the principal, the first or second alternate, or by the Notary Public, and the mere fact or its existence will suffice.

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

In addition, we grant the power of Attorney in favor of the above named attorneys, at law, that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all

CAVELIER ABOGADOS
WTPODE01-179 (MINUTA 12.1-1.2.5)

LA 2242-00

concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación administrativa; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

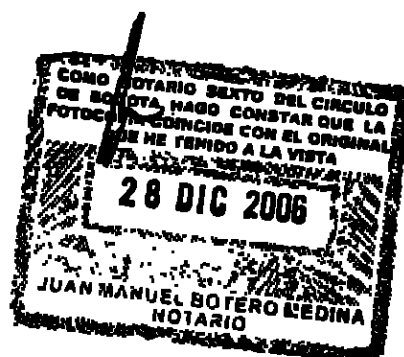
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma/Signature

[Handwritten Signature]



7

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr. Ferdinand Köhler business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(position)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Cologne, Section B 49894.

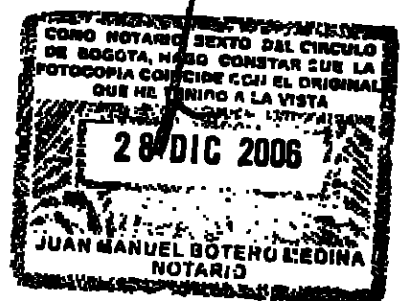
The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (City) , (Country)
Leverkusen, Germany

On (Date) 6. July 2005



A handwritten signature in black ink, appearing to be "J.M. Botero Medina", written over a horizontal line.



URNr. 1085/2005

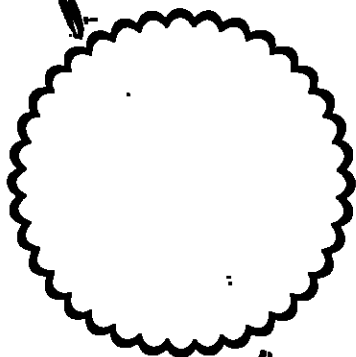
Ich beglaube die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig
in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,
2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in
D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

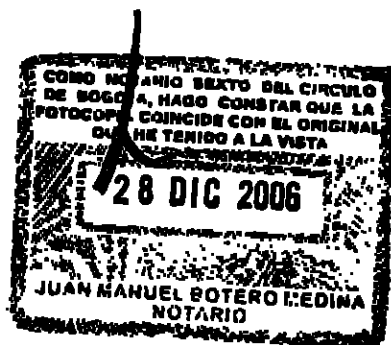
- bekannt -.

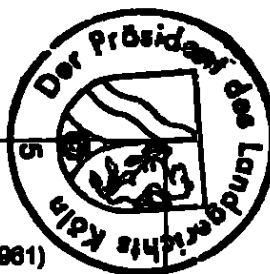
Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.



Notar





APOSTILLE

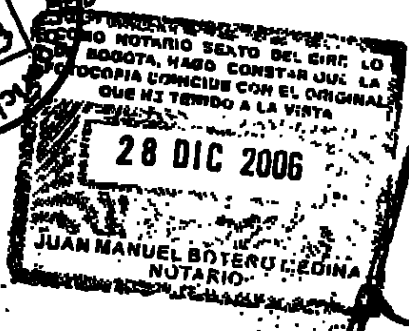
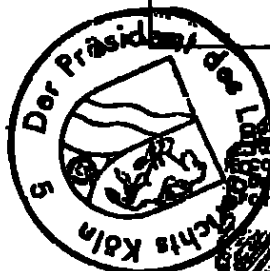
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
2. Diese öffentliche Urkunde
3. ist unterschrieben von Klaus Striewski
3. In seiner Eigenschaft als Notar
4. Sie ist versehen mit dem Siegel des ^{v. Hagen} Notars Klaus Striewski in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln
6. am 12.07.2005
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln
8. unter Nr. 2507/05
9. Stempel
10. Unterschrift

Carlebe
Carlebe



Kostenberechnung

Wert: EUR 3.000,-	
Geb. §§ 31, 40 (1)	EUR 10,-
Geb. § 32	EUR 10,-
Umsatzsteuer	EUR 5,-
§ 151a, 16	% EUR 5,78
	Zus. EUR 38,78

gez.: Striewski, Notar

9

TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05,029,757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las Leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar este documento.

El notario público está enterado y certifica los datos anteriores Después de examinar el registro comercial del ~~Estado de Colombia~~, Sección B 49894.

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa ~~actualmente existente~~ y es una persona jurídica actualmente existente.

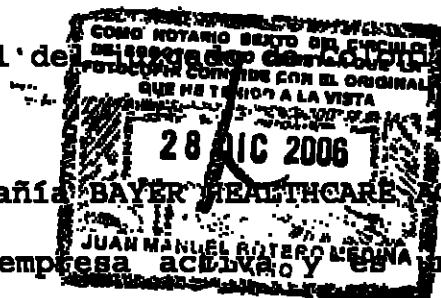
Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de julio de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

Bogotá, 22 de julio de 2005.

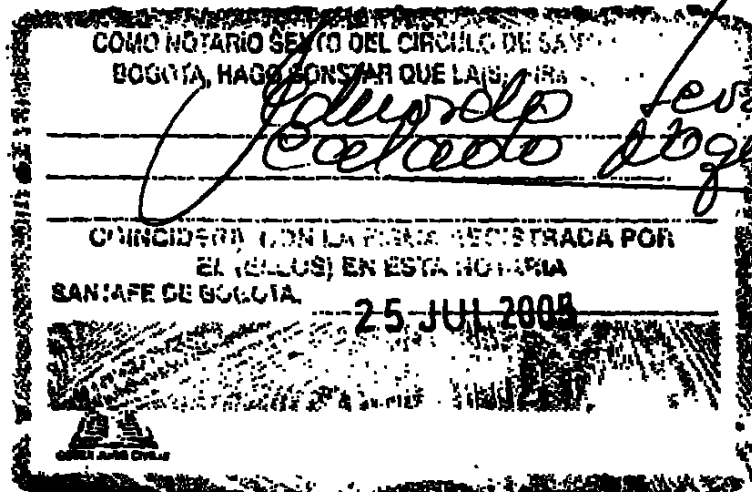


Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
"TRADUCTOR OFICIAL"
MIN - EXTER
Res. 541. Febrero de 1976

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

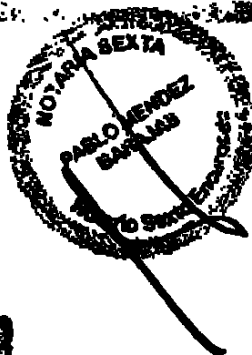
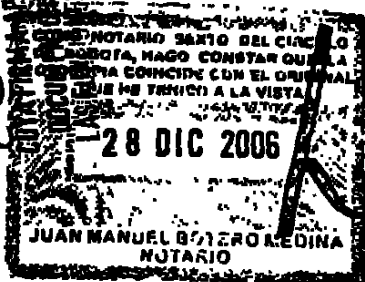
2005 JUL 25 P 12:13

uob
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137176
Guarido Calado
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA QUE CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA [signature] INDICADAS



TRADUCCION OFICIAL No. 10859

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e Inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No. 05.029.757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Hay dos firmas ilegibles.

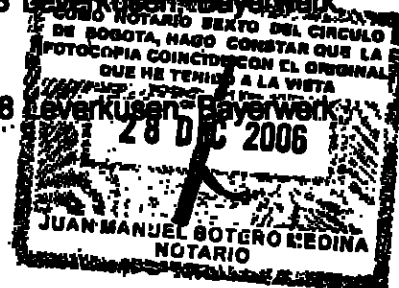
Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrenstein, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania. Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 06.julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Striewski. Hilo y oblea notarial.

Protocolo notarial No. 1085/2005

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Wolfgang Ehrensten, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayernwerk, Alemania
2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania

-a quienes conozco en persona-.



Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 48894-, que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 599 Minjusticia

Fdo.: firma ilegible

Notario

Leverkusen, 8 de julio 2005

(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Klaus Striewski

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello del notario Klaus Striewski, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia

6. el 12.07.2005

7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 2507/05

9. Sello

10. Firma

El Presidente del Tribunal Regional de Colonia

Fdo.: firma ilegible

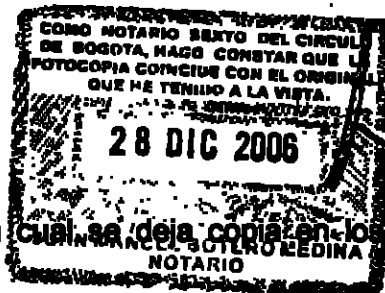
Callebe

Costas

(ilegible)

Total 38,28

Fdo.: Striewski



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

Bogotá, 22 de julio 2005

C.1983

LUZ ARRIAGA DE HENNER
 TRADING - D. U. M. Y. C. P. F. E. O. F. I. A. L.
Luz Arriaga de Henner
 Resolución No. 598 Mijusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

2005
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS FIRMAS DE
[Firma]
[Firma]
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 25 JUL 2005

NOTARIA SEXTA
HABLO MENDEZ
BOGOTAS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137175
Luz Amaga
NOTA FIRMA APARECE EN EL

DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FIRMAS REGISTRADAS
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TRUENO A LA VISTA
28 DIC 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Januar 2006 (12.01.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/002823 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/4427, A61P 1/08

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/006779

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juni 2005 (23.06.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 032 651.7 6. Juli 2004 (06.07.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAHN, Thomas [DE/DE]; Wienerstr. 29, 58135 Hagen (DE). THIELE-MANN, Wolfgang [DE/DE]; Ziegenburg 1, 42107 Wuppertal (DE). ROSENTRETER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal (DE). DIEDRICH, Nicole [DE/DE]; Laurentiusstr. 12, 42103 Wuppertal (DE). KRÄMER, Thomas [DE/DE]; Schneewittchenweg 37, 42111 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): 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, GR, GU, HK, HN, IL, IN, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, 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) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), europäisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

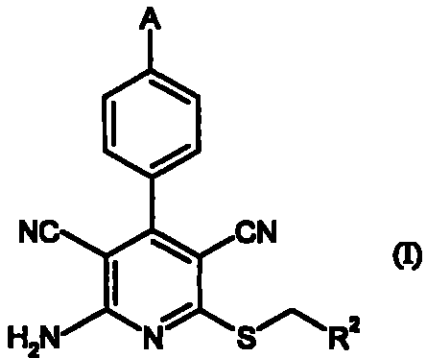
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF SUBSTITUTED 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINES IN THE TREATMENT OF NAUSEA AND VOMITING

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON SUBSTITUIERTEN 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINEN BEI DER BEHANDLUNG VON ÜBELKEIT UND ERBRECHEN



(57) Abstract: The invention relates to the use of substituted 2-thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridines of formula (I) for the production of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of nausea and vomiting.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten 2-Thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridinen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen.

WO 2006/002823 A1



Verwendung von substituierten 2-Thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridinen bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten 2-Thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridinen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen.

Es ist bekannt, dass sowohl Adenosinphosphate als auch Adenosin selbst im allgemeinen zu einer schnelleren Erholung von Patienten führen, wenn sie nach einer Narkose verabreicht werden. Dabei wird beobachtet, dass so behandelte Patienten auch weniger unter Übelkeit und Erbrechen leiden.

- 10 Übelkeit und Erbrechen können unter anderem hervorgerufen werden durch eine medikamentöse Therapie, beispielsweise Chemotherapie zur Behandlung von Tumoren mit alkylierenden Substanzen wie beispielsweise Altretamin, Busulfan, Carmustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytosan, Dacarbazin, Estramustinephosphat, Fotemustin, Ifosfamid, Lomustin, Melphalan, Mitelfosin, Nimustin, Procarbazin, Streptozocin, Temozolomid, Thiotepa und Trofosfamid; mit zyto-
- 15 toxischen Antibiotika wie beispielsweise Azacitidin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin, Mitoxantron, Neocarzinostatin, Pirarubicin und Valrubicin; mit Antimetaboliten wie beispielsweise Capecitabin, Carmofur, Cladribin, Clofarabin, Cytarabin, Decarbazin, Doxifluridin, Floxuridin, Fludarabinephosphat, Fluoruracil, Folinsäure, Gemcitabin, Leucovorin, Masoprocol, Mercaptopurin, Methotrexat, Pemetrexed, Pentostatin,
- 20 Raltitrexed und Tegafur; mit Alkaloiden wie beispielsweise Docetaxel, Etoposid, Irinotecan, Paclitaxel, Teniposid, Topotecan, Topotecan, Vinblastin, Vincristin, Vindesin und Vinorelbin; oder mit anderen Chemotherapeutika wie beispielsweise Carboplatin, Cisplatin, Hydroxyharnstoff, Lobaplatin, Nedaplatin und Oxaliplatin, sowie Kombinationen dieser; bei der Chemotherapie von bakteriellen Infektionen mit Sulfonamid-Antibiotika wie beispielsweise Sulfamethoxazol und Sulfisoxazol; mit Makrolid-Antibiotika wie beispielsweise Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin und Dirithromycin; mit Fluorchinolon-Antibiotika wie beispielsweise Ciprofloxacin, Levofloxacin und Gatifloxacin; mit Oxazolidinon-Antibiotika wie beispielsweise Linezolid; bei der Chemotherapie von viralen Infektionen mit antiviralen Wirkstoffen wie beispielsweise Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Indinavir, Tenofovir, Zalcitabin, Zidovudin, Delaviridin, Amprenavir,
- 25 Fosamprenavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Stavudin und Acyclovir; oder bei der Therapie von Depressionen mit Monaminoxidase-Inhibitoren wie beispielsweise Selegilin, Isocarboxazid und Tranlycyprominsulfat; bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen wie COPD mit Inhibitoren des Enzyms PDE 4 wie beispielsweise Cilomilast oder Roflumilast; durch das Bestrahlungssyndrom, Strahlentherapie, Bestrahlung des Brustkorbs oder Unterleibs, wie bei-
- 30

14
spielsweise bei der Behandlung von Krebs; durch Gifte und Giftstoffe, wie sie beispielsweise durch Stoffwechselkrankheiten oder Infektionen entstehen können (z.B. Magenschleimhautentzündung); bei Schwangerschaft; durch vestibuläre Störungen wie beispielsweise Bewegungsübelkeit oder Schwindel, durch Übelkeit in Folge einer Operation, sowie Magen-Darm-Verstopfung;
5 reduzierte Magen-Darm-Aktivität, durch viszerale Schmerz, wie beispielsweise bei Herzinfarkt oder Bauchfellentzündung; durch Migräne; durch erhöhten oder erniedrigten intracraniellen Druck wie beispielsweise bei Höhenkrankheit und durch opioide Analgetika wie Morphin.

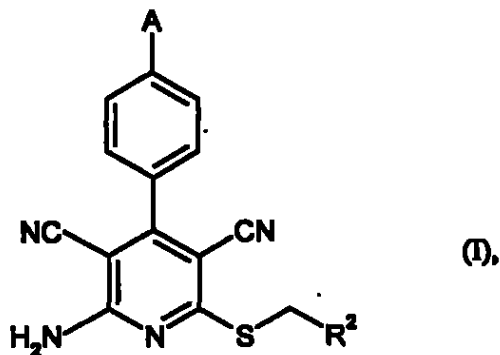
In WO 02/069982 A1 wird die antiemetische Wirkung von A1-Agonisten, vorzugsweise von partiellen A1-Agonisten, am Beispiel Adenosin-analoger Strukturen beschrieben.

10 Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sowohl spezifische als auch unspezifische nicht-Adenosin-analoge Adenosinagonisten zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Säugetieren, insbesondere bei Menschen, geeignet sind.

Dieses gilt vorzugsweise für die Verbindungen der Formel (I), deren Herstellung und Verwendung
15 als Arzneimittel, insbesondere für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen in WO 03/053441 und WO 03/008384 ausführlich beschrieben worden ist. Die dort im allgemeinen und vor allem die dort spezifisch genannten Verbindungen sind ausdrücklicher Beschreibungsbestandteil der vorliegenden Erfindung.

Es handelt sich bei den Verbindungen der Formel (I) sowohl um A1-spezifische (Adenosin A1-
20 agonistische Wirkung um den Faktor 10 größer im Vergleich zu dem agonistischen Effekt auf die übrigen Adenosinrezeptoren, A2a, A2b und A3) als auch um A1-unspezifische (mindestens ein weiterer agonistischer Effekt auf einen der übrigen Adenosinrezeptoren A2a, A2b oder A3, welcher sich nicht um den Faktor 10 von dem A1-agonistischen Effekt unterscheidet), nicht-Adenosin-analoge Adenosinagonisten.

25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen der Formel (I)



worin

A einen Rest $-O-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ oder $-NH-C(=O)-R^{1b}$ bedeutet,

wobei

5 n eine Zahl 2, 3 oder 4 bedeutet,

R^{1a} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

R^{1b} (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Mono- oder Di- (C_1-C_4) -alkylamino bedeutet,

und

10 R^2 Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch (C_1-C_4) -Alkyl, Halogen, Amino, Dimethylamino, Acetylamino, Guanidino, Pyridylamino, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridyl, Morpholiny, Thiomorpholiny, Piperidiny, Piperaziny, N- (C_1-C_4) -Alkylpiperaziny, Pyrrolidiny, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrimidiny, Pyraziny, gegebenenfalls durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiertes Thiazolyl oder gegebenenfalls bis zu dreifach durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

15 und ihrer Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen.

Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der Formel (I),

worin

20 A einen Rest $-O-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ oder $-NH-C(=O)-R^{1b}$ bedeutet,

wobei

-A-

n die Zahl 2 bedeutet,

R^{1a} Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

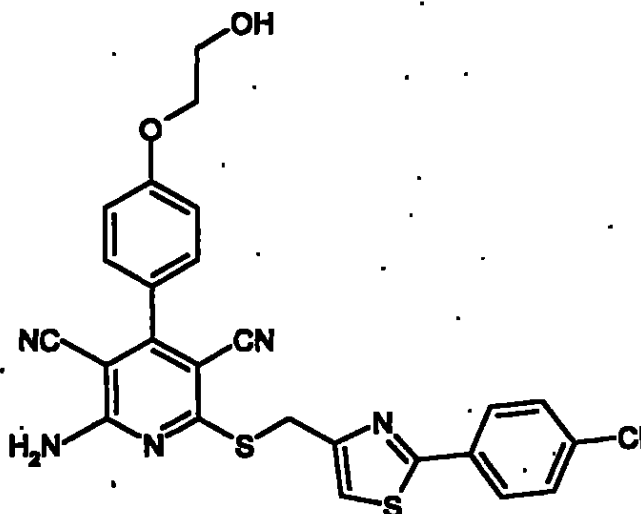
R^{1b} Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl oder tert.-Butyl bedeutet,

5 und

R² Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch Methyl, Chlor, Amino, Dimethyl-amino, Acetylamino, Guanidino, 2-Pyridylamino, 4-Pyridylamino, Thienyl, Pyridyl, Morpholinyl, 2-Methyl-thiazol-5-yl, Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl substituiert sein kann,

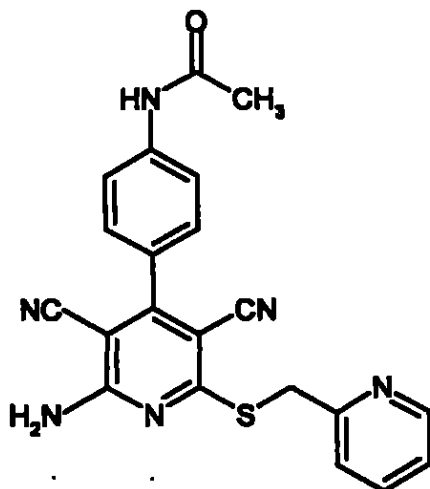
10 und ihrer Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Besonders bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindung mit der folgenden Struktur (entsprechend Beispiel 6 aus WO 03/053441)



und ihrer Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

15 Ebenfalls besonders bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindung mit der folgenden Struktur (entsprechend Beispiel 1 aus WO 03/008384)



und ihrer Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in stereo-
isomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht
5 wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die
Verwendung der Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die
Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer
einheitlichen Bestandteile trennen. Gleichmaßen betrifft die vorliegende Erfindung auch die
Verwendung der übrigen Tautomeren der Verbindungen der Formel (I) und deren Salze.

- 10 Salze der Verbindungen der Formel (I) können physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungs-
gemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt
sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure,
Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfon-
säure, Trifluoressigsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumar-
15 säure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

- Als Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkali-
metallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesium-
salze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispiels-
weise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methyl-
20 morpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

Als Hydrate bzw. Solvate werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der
Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser
oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex
bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate.

-6-

Gleichermaßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Außerdem umfasst die Erfindung auch die Verwendung von Prodrugs der Verbindungen der Formel (I). Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders angegeben, die folgende Bedeutung:

10 Halogen steht im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom. Ganz besonders bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

(C₁-C₄)-Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl.

15 (C₁-C₄)-Alkoxy steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec-Butoxy, Isobutoxy und tert.-Butoxy.

20 Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino steht im allgemeinen für eine Amino-Gruppe mit einem oder mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino und N-t-Butyl-N-methylamino.

25 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen mit einer Verbindung der Formel (I).

In der medikamentösen Therapie ist die bevorzugte Anwendung die Prophylaxe (so die Substanzgabe, bevor der Patient einem bekannten Stimulus für Übelkeit und Erbrechen ausgesetzt wird, z.B. Chemotherapie, Bestrahlung, Vollnarkose).

30 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I).

19
Für die Applikation der Verbindungen der Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal, lokal wie z.B. bei Implantaten oder Stents, oder äußerlich wie z.B. transdermal. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanes Depot.

Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel (I) ist ihre erfindungsgemäße Verwendung bei der oralen Therapie bevorzugt.

Die Wirkstoffe können allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird.

Die Dosis und/oder Formulierung ist u. a. auch abhängig von der zugrunde liegenden Ursache, dem Alter und der Verfassung des Patienten und liegt schließlich im Ermessen des Arztes, Apothekers oder Tierarztes. Im allgemeinen, wird die Dosis um eine erwachsenen Menschen zu behandeln im Bereich von 0,01 bis 5000 mg pro Tag liegen, bevorzugt 0,5 bis 1000 mg pro Tag. Die Tagesdosis kann dabei als einzelne Dosis oder in Form mehrerer Teildosen in entsprechenden Intervallen verabreicht werden, beispielsweise als zwei, drei, vier oder mehr Teildosen pro Tag.

Die Formulierungen können dabei entsprechend des Eingriffes aktive Substanz zwischen 0,1 und 99 % Wirkstoff enthalten, in geeigneter Weise 25-95 % bei Tabletten und Kapseln und 1-50 % bei flüssigen Formulierungen d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchezucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige

~~-8-~~

Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Kombination einer oder mehrerer Verbindungen der Formel (I) mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen.

- 5 Geeignete Kombinationswirkstoffe sind beispielsweise andere Wirkstoffe, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen geeignet sind. Beispielfhaft und vorzugsweise seine 5HT₃-Antagonisten genannt, wie z.B. Ondansetron, Granisetron, Palonosetron, Tropisetron, Ramosetron. Weiterhin sind die hier beschriebenen Adenosinagonisten für die Kombination mit
- 10 Neurokinin-Antagonisten, Dopamin-Antagonisten, Cannabinoiden und anderen Therapien zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen geeignet.

Experimenteller Teil:**Emetin-induzierter Brechreiztest am Frettchen:**

Die Bestimmung der antiemetischen Wirkung folgt der von Gardner et al. in Brit. J. Pharmacol., 116, 3158-3163, 1995 beschriebenen Methode.

- 5 Sechzig Minuten vor Gabe der Testsubstanz, wurden die Frettchen in individuellen Inox-Käfigen (40 x 50 x 34 cm) mit Gitterboden untergebracht. Dann wurden die Tiere mit Emetin (2 mg/kg p.o.) behandelt und unverzüglich über einen Zeitraum von 2 Stunden mit Blick auf folgende Punkte beobachtet:
- Zahl der Frettchen, die Anzeichen für Würgen und Erbrechen geben;
- 10
- Latenz bis zum ersten Würgen (Stunden, Minuten, Sekunden);
 - Latenz bis zum ersten Erbrechen (Stunden, Minuten, Sekunden);
 - Würgen (wie oft);
 - Erbrechen (wie oft);
 - Anzahl der Übelkeiten;
- 15
- durchschnittliche Dauer der Erbrechenszeiträume (Minuten, Sekunden);
 - schwerwiegende Nebenwirkungen auf das Verhalten.

Würgen ist erfindungsgemäß definiert als eine rhythmische Atembewegung gegen geschlossene Stimmbänder, während Erbrechen erfindungsgemäß definiert ist als erzwungene Ausscheidung höheren Magen- und Darminhalts.

- 20 Es wurden 32 Frettchen untersucht. Die getestete Substanz wurde in zwei Dosierungen verabreicht, oral sechzig Minuten vor der Emetin-Gabe, und gegen eine Kontrollgruppe verglichen. Ondansetron (16 mg/kg p.o.) wurde unter den gleichen experimentellen Bedingungen gegeben und diente als Referenzsubstanz.

- Die 32 Frettchen wurden wiederholt eingesetzt, um 4 Testsubstanzen zu prüfen. Das Applikations-
25 schema für den dreiwöchigen Versuch sah folgendermaßen aus:

Woche 1:

- 8 Frettchen für Lösungsmittelkontrolle
- 8 Frettchen für Dosis 1 von Substanz 1
- 8 Frettchen für Dosis 2 von Substanz 1
- 5 8 Frettchen für Referenzsubstanz

Woche 2:

- 8 Frettchen für Dosis 1 von Substanz 2
- 8 Frettchen für Dosis 2 von Substanz 2
- 8 Frettchen für Dosis 1 von Substanz 3
- 10 8 Frettchen für Dosis 2 von Substanz 3

Woche 3:

- 8 Frettchen für Lösungsmittelkontrolle
- 8 Frettchen für Dosis 1 von Substanz 4
- 8 Frettchen für Dosis 2 von Substanz 4
- 15 8 Frettchen für Referenzsubstanz

Die Mengenangaben wurden analysiert und beim Vergleich der behandelten Gruppen mit der Kontrollgruppe der Student-Test angewendet.

Die quantitativen Angaben wurden analysiert, wobei zum Vergleich der behandelten Gruppen mit der Kontrollgruppe Fisher's Exact-Wahrscheinlichkeitstest verwendet wurde.

20 **Ergebnis:**

Die Referenzsubstanz Ondansetron (16 mg/kg p.o.) hat signifikant das quantitative Auftreten von Würgen und Erbrechen (induziert durch Emetin) reduziert. Emesis wurde nur in einem von 16 Frettchen induziert.

- 25 Substanz 1 und Substanz 2 hatten in einer Dosis von 0,3 und 3,0 mg/kg p.o. keinen signifikanten anti-emetischen Effekt auf Frettchen, denen Emetin gegeben wurde. Substanz 3 und Substanz 4 dagegen haben signifikant das Emetin-induzierte Erbrechen verhindert. Die Gabe von 0,3 und 3,0 mg/kg p.o. von Substanz 4, gegeben 60 Minuten vor der Emetin-Gabe, hat signifikant das quantitative Auftreten von Würgen und Erbrechen (induziert durch Emetin) reduziert. Emesis wurde in keinem der mit 3,0 mg/kg p.o. behandelten Frettchen induziert.

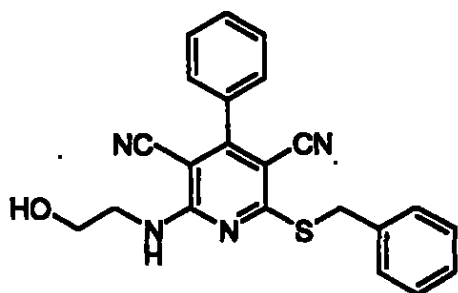
30 **Strukturen der Substanzen 1 bis 4:**

WO 2006/002823

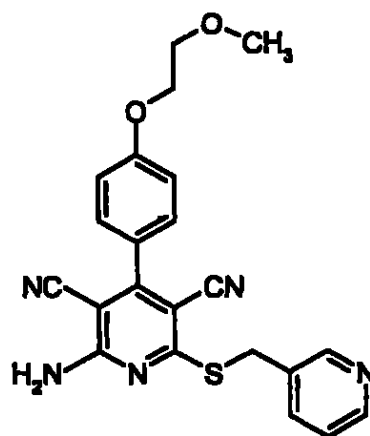
PCT/EP2005/006779

(-H-)

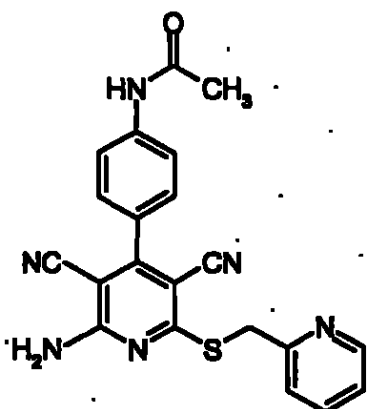
Substanz 1



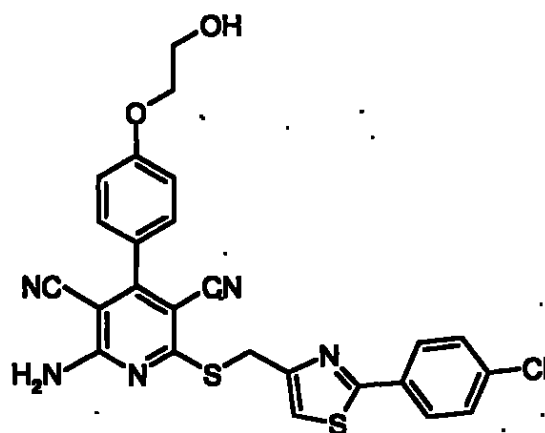
Substanz 2



Substanz 3

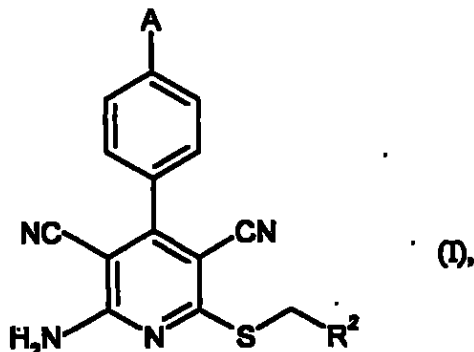


Substanz 4



Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formel (I)



worin

5 A einen Rest $-O-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ oder $-NH-C(=O)-R^{1b}$ bedeutet,

wobei

n eine Zahl 2, 3 oder 4 bedeutet,

R^{1a} Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

10 R^{1b} (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino
bedeutet,

und

15 R² Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Amino, Dimethylamino, Acetylamino, Guanidino, Pyridylamino, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, N-(C₁-C₄)-Alkylpiperazinyl, Pyrrolidinyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiertes Thiazolyl oder gegebenenfalls bis zu dreifach durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und ihrer Salze, Hydraten, Hydraten der Salze und Solvate

20 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen.

2. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen der Formel (I),

worin

A einen Rest $-O-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ oder $-NH-C(=O)-R^{1b}$ bedeutet,

wobei

n die Zahl 2 bedeutet,

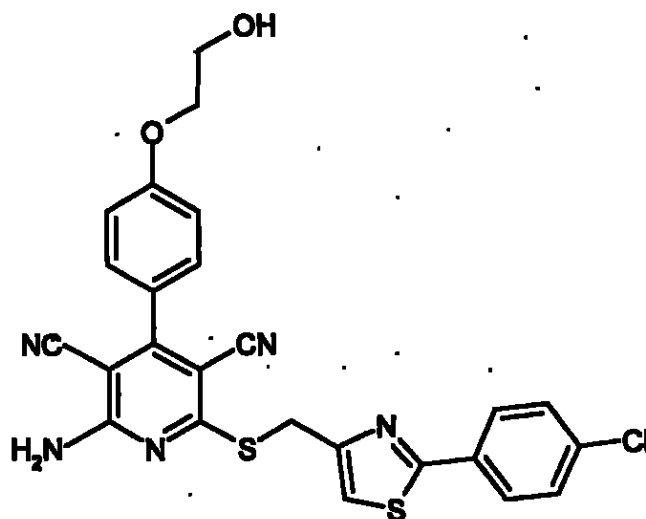
5 R^{1a} Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R^{1b} Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl oder tert.-Butyl bedeutet,

und

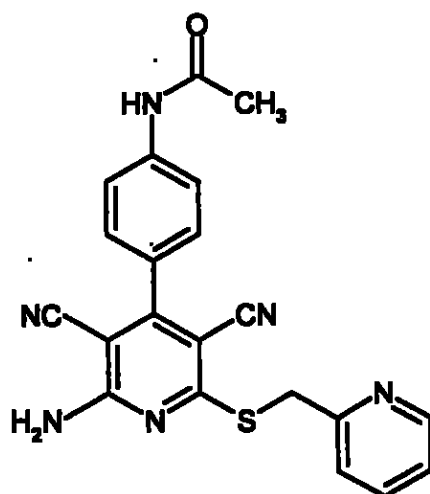
10 R^2 Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch Methyl, Chlor, Amino, Dimethylamino, Acetylamino, Guanidino, 2-Pyridylamino, 4-Pyridylamino, Thienyl, Pyridyl, Morpholiny, 2-Methyl-thiazol-5-yl, Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl substituiert sein kann,

3. Verwendung nach Anspruch 1 der Verbindung mit der folgenden Struktur



15 und ihrer Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

4. Verwendung nach Anspruch 1 der Verbindung mit der folgenden Struktur



und ihrer Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel oral angewendet wird.
- 5 6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Prophylaxe angewendet wird.
7. Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen mit einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, ent-
10 haltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert.

30
27

USO DE 2-TI -3,5-DICIANO-4-FENIL-6-AMINOPIRIDINAS SUSTITUIDAS EN EL
TRATAMIENTO DE NÁUSEAS Y VÓMITOS

5 La presente invención se refiere al uso de 2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas sustituidas de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de náuseas y vómitos.

Se sabe que tanto los adenosinfosfatos como también la adenosina propiamente en general conducen a un alivio más rápido de pacientes cuando se administran después de una
10 narcosis. A este respecto se observa que pacientes así tratados también sufren menos de náuseas y vómitos.

Las náuseas y vómitos se pueden generar, entre otros, con una terapia con medicamentos, por ejemplo, quimioterapia para el tratamiento de tumores con sustancias alquilantes como, por ejemplo, altretamina, busulfano, carmustina, clorambucilo,
15 ciclofosfambida, citoxano, dacarbazina, estramustinfosfato, fotemustina, ifosfamida, lomustina, melfalán, miltefosina, nimustina, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, tiotepa y trofosfamida; con antibióticos citotóxicos como, por ejemplo, azacitidina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina, mitoxantrón, neocarzinostatina, pirarubicina y valrubicina, con antimetabolitos como, por ejemplo,
20 capecitabina, carmofur, cladribina, clofarabina, citarabina, decarbazina, doxifluridina, floxuridina, fludarabinefosfato, fluoruracilo, ácido fólico, gemcitabina, leucovorina, masoprocol, mercaptopurina, metotrexato, pemetrexed, pentostatina, raltitrexed y tegafur, con alcaloides como, por ejemplo, docetaxel, etopósido, irinotecano, paclitaxel, teniposida, topotecano, topotecano, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; o con otros quimioterapéuticos
25 como, por ejemplo, carboplatina, cisplatina, hidroxilurea, lobaplatina, nedaplatina y oxaliplatina, así como combinaciones de estos; en la quimioterapia de infecciones bacterianas con antibióticos de sulfonamida como, por ejemplo, sulfametoxazol y sulfisoxazol; con antibióticos de macrolida como, por ejemplo, eritromicina, azitromicina, claritromicina y diritromicina; con antibióticos de fluorquinolona como, por ejemplo, ciprofloxacina, levofloxacina y gatifloxacina;
30 con antibióticos de oxazolidinona como, por ejemplo, linezolidina; en la quimioterapia de infecciones virales con principios activos antivirales como, por ejemplo, abacavir, didanosina,

-2-

emtricitabina, indinavir, tenofovir, zalacitabina, zidovudina, delaviridina, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, estavudina y aciclovir; o en la terapia de depresiones con inhibidores de monaminoxidasa como, por ejemplo, selegilina, isocarboxazida y tranilciprominsulfato; en el tratamiento de enfermedades de las vías
5 respiratorias como COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) con inhibidores del enzima PDE 4 como, por ejemplo, cilomilast o roflumilast; con el síndrome de irradiación, terapia de radiación, irradiación del tórax o abdomen como, por ejemplo, en el tratamiento de cáncer; con toxinas y sustancias tóxicas como se pueden producir, por ejemplo, con enfermedades del metabolismo o infecciones (por ejemplo, inflamaciones de la mucosa
10 gástrica); en embarazos; con trastornos vestibulares como, con ejemplo, náuseas por movimiento o vértigo, con náuseas a consecuencia de una operación, así como congestión de estómago-intestino; actividad estómago-intestino reducida, con dolor visceral como, por ejemplo, en infarto cardíaco o inflamación del peritoneo; con migraña; con presión intracraneal elevada o reducida como, por ejemplo, en mal de altura y con analgésicos opiáceos como
15 morfina.

En el documento WO 02/069982 A1 se describe el efecto antiemético de agonistas de A1, preferiblemente de agonistas de A1 parciales, en el ejemplo de estructuras análogas a adenosina.

De forma sorprendente se ha encontrado ahora que son adecuados agonistas de
20 adenosina análogos a no adenosina tanto específicos como inespecíficos para la preparación de medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de náuseas y vómitos en mamíferos, especialmente en humanos.

Esto es válido preferiblemente para los compuestos de fórmula (I), su preparación y uso como medicamentos, especialmente se ha descrito expresamente para el tratamiento de
25 enfermedades cardiovasculares en documentos WO 03/053441 y WO 03/008384. Los compuestos ahí citados en general y sobre todo de forma específica son constituyentes de la descripción expresos de la presente invención.

En cuanto a los compuestos de fórmula (I) se tratan de agonistas de adenosina tanto no específicos de A1 (efecto agonista de adenosina A1 en el factor 10 mayor en comparación
30 con el efecto agonista sobre los receptores de adenosina habituales, A2a, A2b y A3) como

-X-

USO DE 2-TIO-3,5-DICIANO-4-FENIL-6-AMINOPIRIDINAS SUSTITUIDAS EN EL
TRATAMIENTO DE NÁUSEAS Y VÓMITOS

5 La presente invención se refiere al uso de 2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas sustituidas de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de náuseas y vómitos.

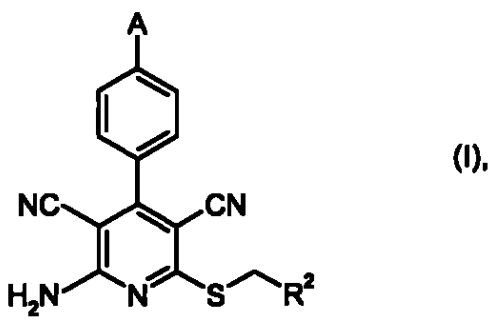
 Se sabe que tanto los adenosinfosfatos como también la adenosina propiamente en general conducen a un alivio más rápido de pacientes cuando se administran después de una
10 narcosis. A este respecto se observa que pacientes así tratados también sufren menos de náuseas y vómitos.

 Las náuseas y vómitos se pueden generar, entre otros, con una terapia con medicamentos, por ejemplo, quimioterapia para el tratamiento de tumores con sustancias alquilantes como, por ejemplo, altretamina, busulfano, carmustina, clorambucilo,
15 ciclofosfambida, citoxano, dacarbazina, estramustínfosfato, fotemustina, ifosfamida, lomustina, melfalán, miltefosina, nimustina, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, tiotepa y trofosfamida; con antibióticos citotóxicos como, por ejemplo, azacitidina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina, mitoxantrón, neocarzinostatina, pirarubicina y valrubicina, con antimetabolitos como, por ejemplo,
20 capecitabina, carmofur, cladribina, clofarabina, citarabina, decarbazina, doxifluridina, floxuridina, fludarabinefosfato, fluoruracilo, ácido fólico, gemcitabina, leucovorina, masoprocol, mercaptopurina, metotrexato, pemetrexed, pentostatina, raltitrexed y tegafur, con alcaloides como, por ejemplo, docetaxel, etopósido, irinotecano, paclitaxel, teniposida, topotecano, topotecano, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; o con otros quimioterapéuticos
25 como, por ejemplo, carboplatina, cisplatina, hidroxiurea, lobaplatina, nedaplatina y oxaliplatina, así como combinaciones de estos; en la quimioterapia de infecciones bacterianas con antibióticos de sulfonamida como, por ejemplo, sulfametoxazol y sulfisoxazol; con antibióticos de macrolida como, por ejemplo, eritromicina, azitromicina, claritromicina y diritromicina; con antibióticos de fluorquinolona como, por ejemplo, ciprofloxacina, levofloxacina y gatifloxacina;
30 con antibióticos de oxazolidinona como, por ejemplo, linezolidina; en la quimioterapia de infecciones virales con principios activos antivirales como, por ejemplo, abacavir, didanosina,

3

también inespecíficos de A1 (al menos un efecto agonista adicional sobre uno de los receptores de adenosina habituales A2a, A2b ó A3, que no se diferencia en el factor 10 del efecto agonista de A1).

Por tanto es objeto de la presente invención el uso de compuestos de fórmula (I)



en la que

A significa un resto $-O-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ o $-NH-C(=O)-R^{1b}$,

en donde

n significa una cifra 2, 3 ó 4,

R^{1a} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{1b} significa alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), mono- o di-alquil (C_1-C_4)-amino

y

R^2 significa piridilo o tiazolilo, que por su parte puede estar sustituido con alquilo (C_1-C_4), halógeno, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, piridilamino, tienilo, furilo, imidazolilo, plridilo, morfolinilo, tomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-alquil (C_1-C_4)-piperazinilo, pirrolldinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo sustituido dado el caso con alquilo (C_1-C_4) o fenilo sustituido dado el caso hasta tres veces con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4),

y sus sales, hldratos, hidratos de las sales y solvatos,

para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de náuseas y vómitos.

Se prefiere el uso de acuerdo con la invención de compuestos de fórmula (I)

en la que

A significa un resto $-O-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ o $-NH-C(=O)-R^{1b}$,

en donde

n significa el número 2,



R^{1a} significa hidrógeno o metilo,

R^{1b} metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo

y

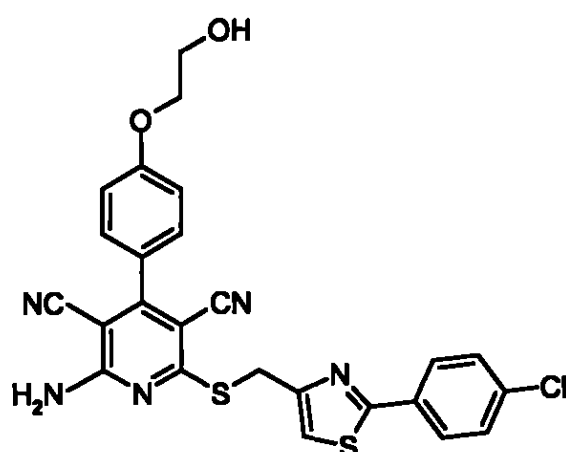
R^2 significa piridilo o tiazolilo, que por su parte puede estar sustituido con metilo, cloro,

5 amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, 2-piridilamino, 4-piridilamino, tienilo,

piridilo, morfolinilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, fenilo, 4-clorofenilo o 3,4,5-trimetoxifenilo,

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos.

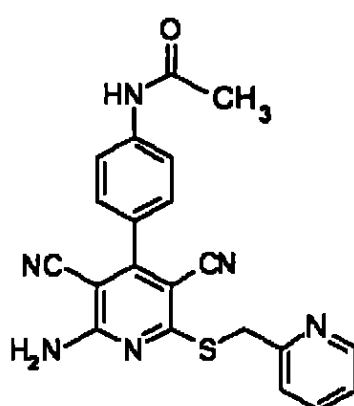
Es especialmente preferido el uso de acuerdo con la invención del compuesto con la siguiente estructura (que corresponde al ejemplo 6 del documento WO 03/053441)



10

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos.

Igualmente se prefiere especialmente el uso de acuerdo con la invención del compuesto con la siguiente estructura (que corresponde al ejemplo 1 del documento WO 03/008384)



15

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir dependiendo del modelo de sustitución en formas estereoisoméricas, que se comportan bien como imagen e imagen especular

-5-

(enantiómeros) o no como imagen e imagen especular (diastereómeros). La invención se refiere tanto al uso de enantiómeros o diastereómeros como también de sus mezclas respectivas. Las formas racémicas se pueden separar igualmente como los diastereómeros de formas conocida en los constituyentes individuales estereoisoméricos. De igual forma la presente invención se refiere también al uso de los tautómeros habituales de los compuestos de fórmula (I) y sus sales.

Sales de los compuestos de fórmula (I) pueden ser sales fisiológicamente inocuas de las sustancias de acuerdo con la invención con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Son especialmente preferidas, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido benzoico.

Como sales se pueden mencionar también sales con bases habituales como, por ejemplo, sales de metal alcalino (por ejemplo, sales de sodio o de calcio), sales alcalinotérmicas (por ejemplo, sales de calcio o de magnesio) o sales de amonio, derivadas de amoníaco o aminas orgánicas como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, procaina, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina o metil-piperidina.

Como hidratos o solvatos se designan de acuerdo con la invención formas tales de compuestos de fórmula (I), que forman en estado sólido o líquido mediante hidratación con agua o coordinación con moléculas de disolvente un compuesto molécula o un complejo. Ejemplos de hidratos son sesquihidratos, monohidratos, dihidratos o trihidratos. Igualmente se consideran también los hidratos o solvatos de sales de compuestos de acuerdo con la invención.

Además la invención comprende también el uso de profármacos de los compuestos de fórmula (I). Como profármacos se designan de acuerdo con la invención formas de compuestos de fórmula (I), que pueden ser de por sí biológicamente activas o inactivas, sin embargo se pueden transformar en condiciones fisiológicas en la forma biológicamente activa correspondiente (por ejemplo, metabólicamente o solvóticamente).

- 6 -

En el marco de la presente invención los sustituyentes tienen, en tanto no se indique otra cosa, el siguiente significado:

halógeno representa en general flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro o bromo. Son con muy especial preferencia flúor o cloro.

5 alquilo (C₁-C₄) representa en general un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo.

alcoxi (C₁-C₄) representa en general un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: metoxi, etoxi, n-propoxi, 10 isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi.

mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino representa en general un grupo amino con uno o con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada, iguales o distintos, que presentan respectivamente de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, t-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N- 15 dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino y N-t-butil-N-metilamino.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la profilaxis y/o tratamiento de náuseas y vómitos con un compuesto de fórmula (I).

En la terapia con medicamentos el uso preferido es la profilaxis (es decir, la toma de 20 sustancia antes de que el paciente sea expuesto a un estímulo conocido de náusea o vómito, por ejemplo, por ejemplo quimioterapia, irradiación, narcosis completa).

Otro objeto de la presente invención es una composición farmacéutica, que contiene un compuesto de fórmula (I).

Para la aplicación de los compuestos de fórmula (I) se consideran todas las formas de 25 aplicación habituales, es decir, por vía oral, parenteral, inhalación, nasal, sublingual, rectal, local como, por ejemplo, con implantes o prótesis endovasculares, o externamente como, por ejemplo, transdérmica. En la aplicación por vía parenteral son de mencionar especialmente aplicación intravenosa, intramuscular, subcutánea, por ejemplo, como parche subcutáneo.

En base a las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de fórmula (I) se 30 prefiere su uso de acuerdo con la invención en terapia por vía oral.

Los principios activos se pueden administrar solos o en forma de preparaciones. Para la aplicación por vía oral son adecuadas como preparaciones, entre otros, comprimidos, cápsulas, pellas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles sólidos y líquidos, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones. A este respecto el principio activo debe estar
5 presente en una cantidad tal que se consiga un efecto terapéutico.

La dosis y/o formulación depende también, entre otros, de la causa subyacente, de la edad y del estado del paciente y se encuentra finalmente en función de la determinación del médico, farmacéutico o veterinario. Por lo general la dosis se encuentra para un hombre maduro en tratamiento en el intervalo de 0,01 a 5000 mg por día, preferiblemente de 0,5 a
10 1000 mg por día. La dosis diaria se puede administrar a este respecto como dosis individual o en forma de varias dosis parciales en intervalos correspondientes, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o varias dosis parciales al día.

A este respecto las formulaciones pueden contener en lo que corresponde a la intervención de sustancia activa entre 0,1 y 99% de principio activo, de forma adecuada de 25
15 a 95% en comprimidos y cápsulas y de 1 a 50% en formulaciones líquidas, es decir, el principio activo debería estar presente en cantidades que son suficientes para conseguir el intervalo de dosificación indicado.

Para este fin se pueden transferir los principios activos de forma conocida a las preparaciones habituales. Esto se consigue con uso de vehículos, coadyuvantes, disolventes,
20 portadores, emulsionantes y/o dispersantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.

Como adyuvantes son de indicar a modo de ejemplo: agua, disolventes no tóxicos como, por ejemplo, parafinas, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo), alcoholes (por ejemplo, etanol, glicerina), glicoles (por ejemplo, polietilenglicol), vehículos sólidos como
25 harinas de minerales naturales o sintéticos (por ejemplo, talco o silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de la leche), emulsionantes, dispersantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona) y agentes de deslizamiento (por ejemplo, sulfato de magnesio).

En el caso de aplicación por vía oral los comprimidos pueden contener evidentemente también aditivos como citrato de sodio junto con cargas como almidón, gelatinas y similares.



Se adicionan a las preparaciones acuosas para aplicación por vía oral además potenciadores del sabor o colorantes.

Otro objeto de la presente Invención es el uso de una combinación de uno o más compuestos de fórmula (I) con uno o más principios activos distintos. Principios activos para combinación adecuados son, por ejemplo, otros principios activos que son adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de náuseas y vómitos. Por ejemplo y preferiblemente son de mencionar sus antagonistas 5HT₃ como, por ejemplo, ondansetrón, granistrón, palonosetrón, tropisetron, ramosetrón. Además son adecuados los agonistas de adenosina aquí descritos para la combinación con antagonistas de neuroquinina, antagonistas de dopamina, cannabinoides y otras terapias para la profilaxis y/o tratamiento de náuseas y vómitos.

Parte experimental:

Ensayo de ganas de vomitar inducidas con emetina en hurones

La determinación del efecto antiemético sigue el procedimiento descrito por Gardner y col. en Brit. J. Pharmacol., 116, 3158 a 3163, 1995.

Sesenta minutos antes de la toma de la sustancia de ensayo se colocaron los hurones en jaulas de acero inoxidable individuales (40 x 50 x 34 cm) con suelo de rejilla. Luego se trataron los animales con emetina (2 mg/kg por vía oral) e inmediatamente se observaron visualmente los siguientes puntos durante un periodo de tiempo de 2 horas:

- número de hurones que dan signos de arcada y vómitos;
- latencia hasta la primera arcada (horas, minutos, segundos);
- latencia hasta el primer vómito (horas, minutos, segundos);
- arcada (frecuencia);
- vómitos (frecuencia);
- número de náuseas;
- duración promedio del periodo de tiempo de vómito (minutos, segundos);
- efectos secundarios graves en cuanto al comportamiento

Arcada se define de acuerdo con la invención como un movimiento respiratorio rítmico contra cuerdas vocales cerradas, mientras que vómitos se define de acuerdo con la invención como expulsión provocada del contenido del estómago e intestino superiores.

-8-

Se sometieron al ensayo 32 hurones. La sustancia ensayada se administró en dos dosificaciones por vía oral sesenta minutos antes de la toma de emetina, y se compara con un grupo de control. Se administró ondansetrón (16 mg/kg, por vía oral) en las mismas condiciones experimentales y sirvió como sustancias de referencia.

5 Se usaron nuevamente los 32 hurones para ensayar las 4 sustancias de prueba. El esquema de aplicación para el experimento de tres semanas era como sigue:

Semana 1:

8 hurones para control con disolvente

8 hurones para dosis 1 de sustancia 1

10 8 hurones para dosis 2 de sustancia 1

8 hurones para sustancia de referencia

Semana 2:

8 hurones para dosis 1 de sustancia 2

8 hurones para dosis 2 de sustancia 2

15 8 hurones para dosis 1 de sustancia 3

8 hurones para dosis 2 de sustancia 3

Semana 3:

8 hurones para control con disolvente

8 hurones para dosis 1 de sustancia 4

20 8 hurones para dosis 2 de sustancia 4

8 hurones para sustancia de referencia

Los datos de cantidades se analizaron y se usaron en la comparación de los grupos tratados con el grupo de control con ensayo de Student.

Se analizaron los datos cuantitativos, en donde se usó la prueba de probabilidad exacta de Fisher para la comparación de los grupos tratados con el grupo de control.

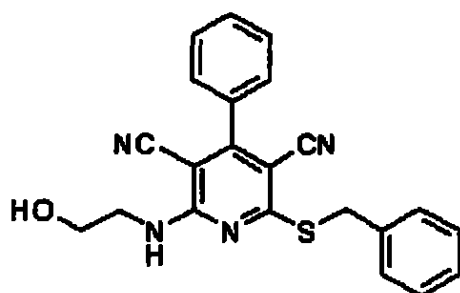
Resultados:

La sustancia de referencia ondansetrón (16 mg/kg, por vía oral) ha reducido de forma significativa la presencia cuantitativa de arcadas y vómitos (inducidos con emetina). Se indujo emesis sólo en uno de 16 hurones.

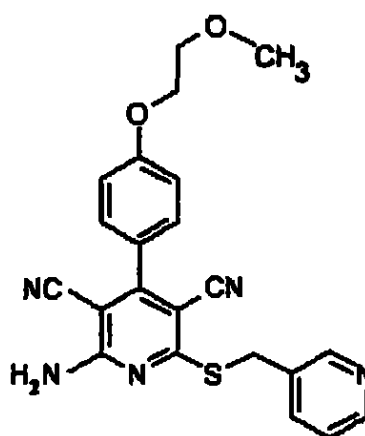
La sustancia 1 y la sustancia 2 no presentaban con una dosis de 0,3 y 3,0 mg/kg por vía oral efecto anti-emético significativo alguno sobre hurones a los que se administró emetina. La sustancia 3 y la sustancia 4 por el contrario impidieron de forma significativa el vómito inducido con emetina. La dosis de 0,3 y 3,0 mg/kg por vía oral de sustancia 4, administrada 60 minutos antes de la toma de emetina, redujo de forma significativa la presencia cuantitativa de arcadas y vómitos (inducidos con emetina). No se indujo emesis en alguno de los hurones tratados con 3,0 mg/kg por vía oral.

Estructuras de las sustancias 1 a 4:

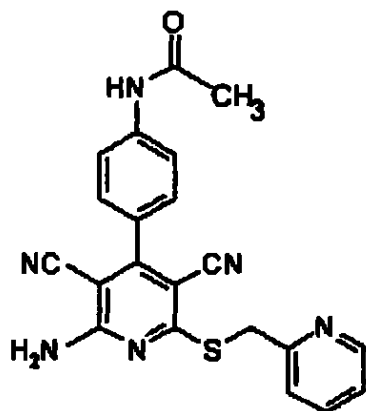
Sustancia 1



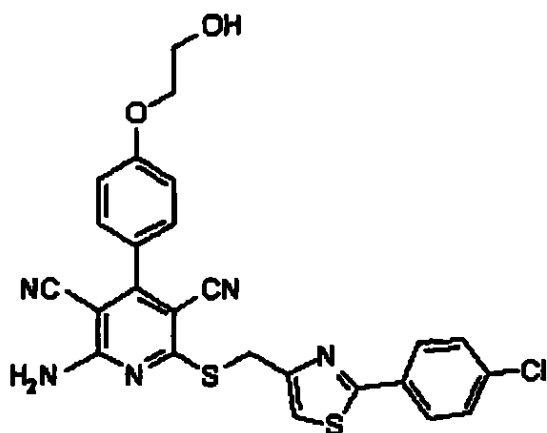
Sustancia 2



Sustancia 3



Sustancia 4



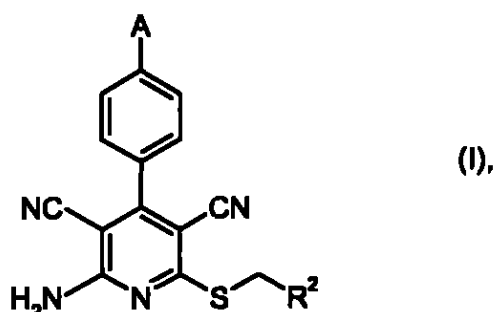
-X-

Habiéndose descrito la presente invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Uso de compuestos de fórmula (I)



en la que

A significa un resto $-O-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ o $-NH-C(=O)-R^{1b}$,

10

en donde

n significa una cifra 2, 3 ó 4,

R^{1a} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{1b} significa alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), mono- o di-alquil (C_1-C_4)-amino

y

15

R^2 significa piridilo o tiazolilo, que por su parte puede estar sustituido con alquilo (C_1-C_4), halógeno, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, piridilamino, tienilo, furilo, imidazolilo, piridilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-alquil (C_1-C_4)-piperazinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo sustituido dado el caso con alquilo (C_1-C_4) o fenilo sustituido dado el caso hasta tres veces con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4),

20

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos,

para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de náuseas y vómitos.

25

2. Uso según la reivindicación 1 de compuestos de fórmula (I),

~~24~~ ÷

en la que

A significa un resto $-O-(CH_2)_n-O-R^{1a}$ o $-NH-C(=O)-R^{1b}$,

en donde

n significa el número 2,

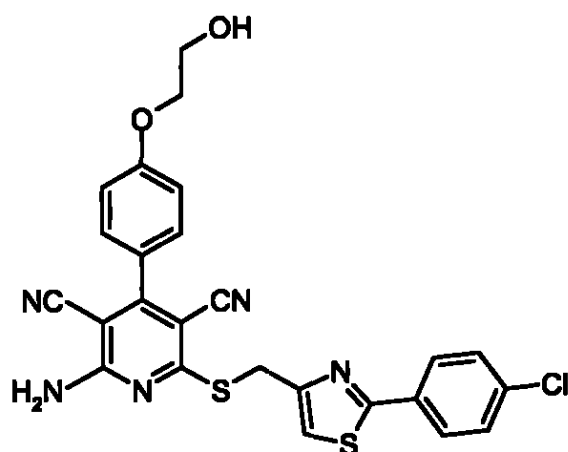
R^{1a} significa hidrógeno o metilo,

R^{1b} metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo

y

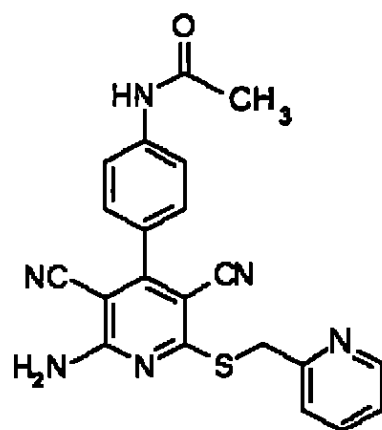
R^2 significa piridilo o tiazolilo, que por su parte puede estar sustituido con metilo, cloro, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, 2-piridilamino, 4-piridilamino, tienilo, piridilo, morfolinilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, fenilo, 4-clorofenilo o 3,4,5-trimetoxifenilo.

3. Uso según la reivindicación 1 del compuesto con la siguiente estructura



y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos.

4. Uso según la reivindicación 1 del compuesto con la siguiente estructura



y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos.

5. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el medicamento se
5 usa por vía oral.

6. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el medicamento se
usa para la profilaxis.

10

7. Procedimiento para la profilaxis y/o tratamiento de náuseas y vómitos con un
compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4.

15

8. Composición farmacéutica para el tratamiento de náuseas y vómitos, que contiene un
compuesto de fórmula general (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4.

RESUMEN

La presente invención se refiere al uso de 2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas sustituidas de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de náuseas y vómitos.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP2005/006779

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4427 A61P1/08

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 A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/053441 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; ROSENTERER, ULRICH; KRAEMER, THOMAS; SHIMAD) 3 July 2003 (2003-07-03) cited in the application claims 1-4,7	8
X	WO 03/008384 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; ROSENTERER, ULRICH; KRAEMER, THOMAS; SHIMAD) 30 January 2003 (2003-01-30) cited in the application claims 1-3,6	8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 September 2005

Date of mailing of the international search report

06/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 6816 Palantien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Loher, F

28
43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
EP2005/006779

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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:

Although claim 7 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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.

244

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

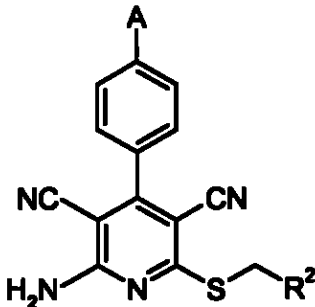
Int. Patent Application No
PCT/EP2005/006779

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03053441 A	03-07-2003	AU 2002358055 A1	09-07-2003
		BR 0214870 A	28-12-2004
		CA 2469586 A1	03-07-2003
		CN 1617721 A	18-05-2005
		EP 1455785 A1	15-09-2004
		HU 0402264 A2	28-02-2005
		JP 2005516022 T	02-06-2005
		MA 26348 A1	01-10-2004
WO 03008384 A	30-01-2003	CA 2453747 A1	30-01-2003
		DE 10134481 A1	30-01-2003
		EP 1417173 A1	12-05-2004
		JP 2004535466 T	25-11-2004
		US 2004176417 A1	09-09-2004

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCTd3	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 102004032851.7 06/07/04 DE	(51) Int Cl: A61K 031/4427 (71) Solicitante(s) BAYER HEALTHCARE AG (72) Inventor(es) THOMAS KRAHN Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06/02/22007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 23/06/2005 No. de solicitud PCT/EP2005/006779	(87) Publicación Internacional Fecha: 12/01/2006 N° publicación: WO 2006/002823 A1
(54) Título USO DE 2-TIO-3,5-DICIANO-4-FENIL-6-AMINOPIRIDINAS SUSTITUIDAS EN EL TRATAMIENTO DE NÁUSEAS Y VÓMITOS	

REIVINDICACIONES

1. Uso de compuestos de fórmula (I)



en la que

A significa un resto -O-(CH₂)_n-O-R^{1a} o -NH-C(=O)-R^{1b},

en donde

n significa una cifra 2, 3 ó 4,

R^{1a} significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R^{1b} significa alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino

y

R² significa piridilo o tiazolilo, que por su parte puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₄), halógeno, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, piridilamino, tienilo, furilo, imidazolilo, piridilo, morfolinilo, homomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-alquil (C₁-C₄)-piperazinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo sustituido dado el caso con

alquilo (C₁-C₄) o fenilo sustituido dado el caso hasta tres veces con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄), y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de náuseas y vómitos.

(I),
2. Uso según la reivindicación 1 de compuestos de fórmula (I),

en la que

A significa un resto -O-(CH₂)_n-O-R^{1a} o -NH-C(=O)-R^{1b},

en donde

n significa el número 2,

R^{1a} significa hidrógeno o metilo,

R^{1b} metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo

y

R² significa piridilo o tiazolilo, que por su parte puede estar sustituido con metilo, cloro, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, 2-piridilamino, 4-piridilamino, tienilo, piridilo, morfolinilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, fenilo, 4-clorofenilo o 3,4,5-trimetoxifenilo.



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 100 No. 100, P.O. Box 100

46

Expediente No		No de Follo
07007211		
No de unidades		✓
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	✓
10	OTROS:	

Observaciones:

Arte final

47

Rad: 07-001211-00000-0000
Fec: 2007/01/05 10:17:51 Dep. 2000 NULCREACIONES
Ita. 11 PATENTEITO
Lvs. 3/8 1/ASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 48

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 860176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 99,163
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55272329	27/12/2006	33,470,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRÁMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 14033 841 032 1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 152
FECHA : ENERO 3 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 07-001211--00000-0000
Rec: 2007-01-03 10:11:31 Imp. 2007 NULCREACIONES
10 11 PATENTE/II
EVS: 3/0 1 AGENCIA/NAI
Act 411 PRESENTACION Folios: 40

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55767401	03/01/2007	1,297,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ABO ANTR	19,000.00
		TOTAL :	19,000.00

SON: DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 14033 841 0321

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

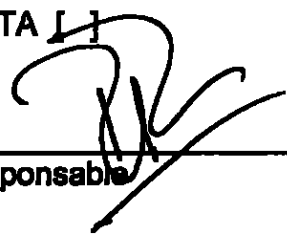
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha ENERO. 5/06

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

50

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER HEALTHCARE AG.

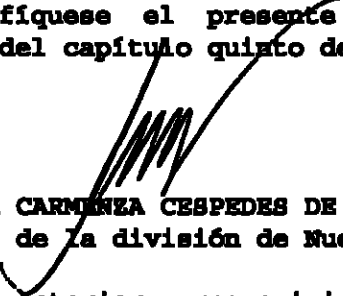
REFERENCIA	Radicación No.	07 1211
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/006779
	Fecha inicio fase nacional	06/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1532

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

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

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 02 FEB. 2007
adpa10