



Original
Digitalizado por BSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-33100

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO : "N-(2-HIDROXIETIL)-N-METIL-4-(QUINOLIN-8-IL(1-(TIAZOL-4-ILMETIL)PIPERIDIN-4-ILIDENO)METIL)BENZAMIDA, EL PROCESO PARA SU SÍNTESIS, ASÍ COMO SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 417/14

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO: SÖDERTÄLJE, SUECIA.

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

22. BOGOTÁ, D.C. 30 MAR 2009

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-033100- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 16:32:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

FORMULARIO UNICO 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: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-15185 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

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: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BUI, Khanh; DANTZMAN, Cathy; ERNST, Glen; HOESCH, Valerie; HUDZIK, Thomas; KING, Megan, Murphy; LIU, Jie y YAN, Jingbo.

Dirección: AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 y Room 19B, Building 2-1, No. 37, ZengGuang Road, Haidian District, Beijing100037.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y China.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2007/000924

Fecha: 19/10/07

Publicación Internacional No. WO 2008/048171 A1

Fecha: 24/04/08

⑥

Título (54) "N-(2-HIDROXIETIL)-N-METIL-4-(QUINOLIN-8-IL(1-(TIAZOL-4-ILMETIL)PIPERIDIN-4-ILIDENO)METIL)BENZAMIDA, EL PROCESO PARA SU SÍNTESIS, ASÍ COMO SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 417/14

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

20/10/06

(31) Número de Solicitud

60/862,327

⑨

Comprobante de Pago No. 09-21,999 y 09-23,191

Fecha: 19-03-09 y 25-03-09

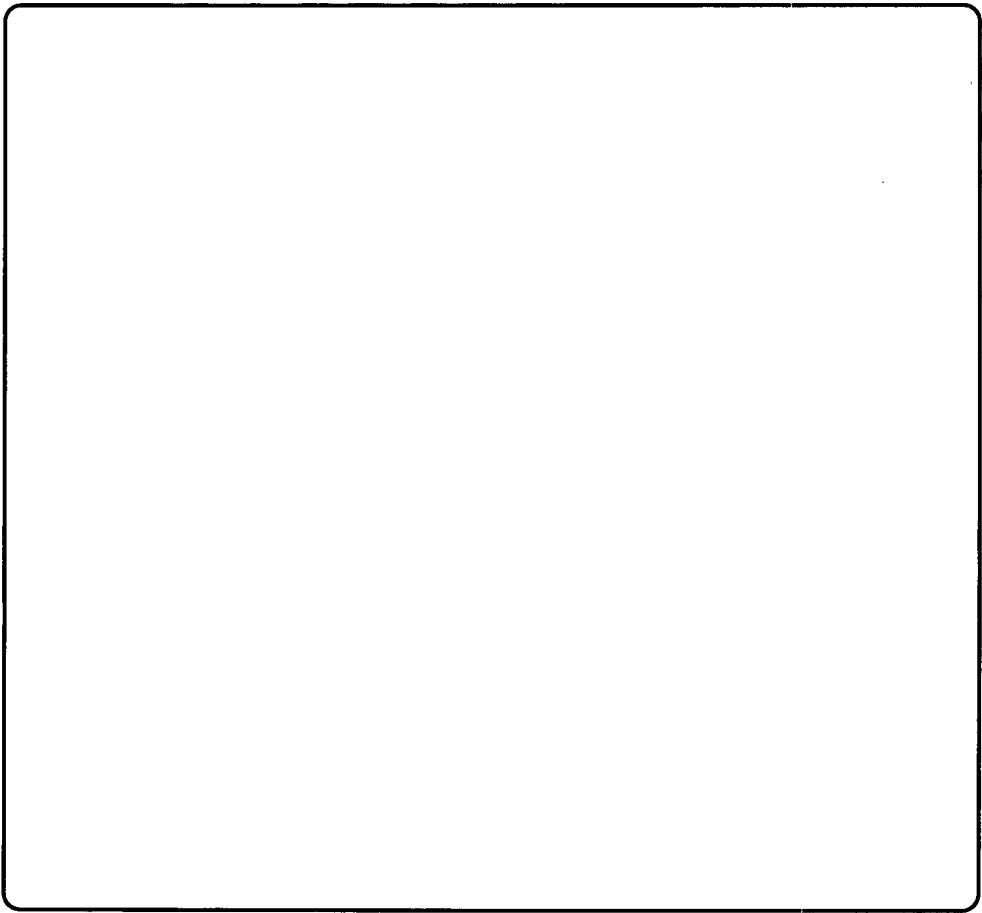
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ 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 y Publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713 Usaquéen T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-033100- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 16:32:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 21,999
FECHA : MARZO 19 DE 2009

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	DEVOLUCION TASA			825	19/03/2009	1,299,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD Y	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	253,000.00
		TOTAL :	\$ 253,000.00

DOSCIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-033100- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 16:32:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 23,191
FECHA : MARZO 25 DE 2009

**** CONSIGNACION ****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464394	25/03/2009	1,868,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#D ANTR
		TOTAL :	\$ 287,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta 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

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

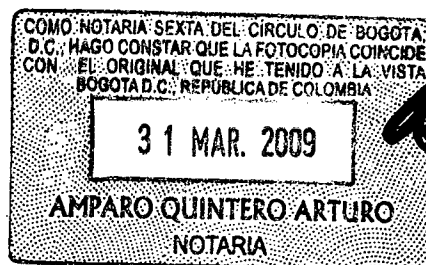
Certificación Notarial

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

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




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

APOSTILLA

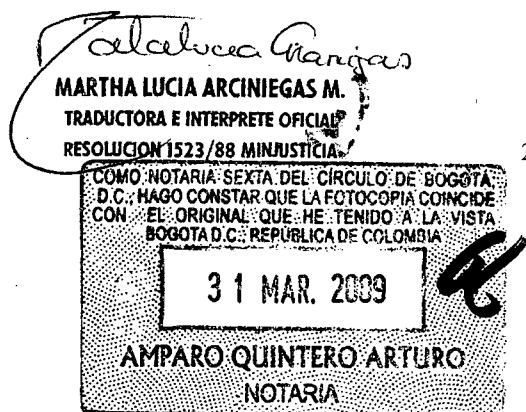
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

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

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



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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

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

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

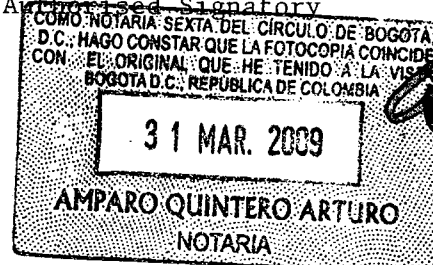
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents,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

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

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

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

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorized Signatory



46716

{ss

{ss

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

de, **AstraZeneca AB**,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

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

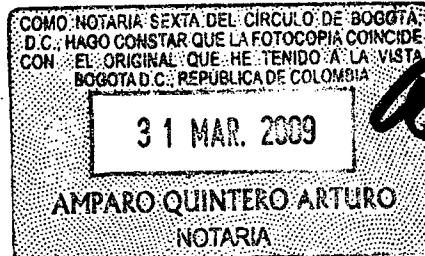
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesham
Wiltshire
England



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le **02 August 2004**

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

8. Number/sous No **G479981**

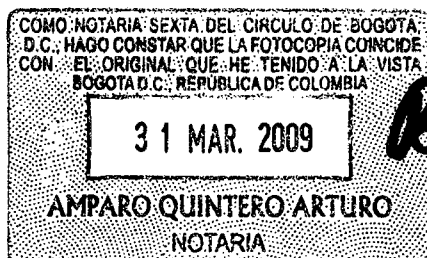
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



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

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



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 417/14	
(22) Fecha de solicitud: 31-03-09		(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/862,327	(32) Fecha 20-10-06	(33) País US
		(72) Inventor(es) BUI, Khanh; DANTZMAN, Cathy; ERNST, Glen; HOESCH, Valerie; HUDZIK, Thomas; KING, Megan, Murphy; LIU, Jie y YAN, Jingbo	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 20-05-09		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 24/04/08
	Fecha de presentación de la solicitud: 19/10/07		N° publicación: WO 2008/048171 A1
	No. de solicitud PCT/SE2007/000924		
(54) Titulo: "N-(2-HIDROXIETIL)-N-METIL-4-(QUINOLIN-8-IL(1-(TIAZOL-4-ILMETIL)PIPERIDIN-4-ILIDENO)METIL)BENZAMIDA, EL PROCESO PARA SU SÍNTESIS, ASÍ COMO SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus mezclas.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ____ **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** ____ **DISEÑO INDUSTRIAL** ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 31-03-09

(51) Clasificación Internacional : C07D 417/14

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) BUI, Khanh; DANTZMAN, Cathy; ERNST, Glen; HOESCH, Valerie; HUDZIK, Thomas; KING, Megan, Murphy; LIU, Jie y YAN, Jingbo

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

32)

Fecha

(33) **País**

60/862,327

20-10-06

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-05-09

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 24-04-08

Fecha de presentación de la solicitud: 19-10-07

N° publicación: **WO 2008/048171 A1**

No. de solicitud **PCT/SE2007/000924**

(54) Título: "N-(2-HIDROXIETIL)-N-METIL-4-(QUINOLIN-8-IL-(1-(TIAZOL-4-ILMETIL)PIPERIDIN-4-ILIDENO)METIL)BENZAMIDA, EL PROCESO PARA SU SÍNTESIS, ASÍ COMO SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN"



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-03-09		FIGURA CARACTERISTICA 6 x 6 cm
(51) Clasificación Internacional : C07D 417/14		
(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB		
(72) Inventor(es) BUI, Khanh; DANTZMAN, Cathy; ERNST, Glen; HOESCH, Valerie; HUDZIK, Thomas; KING, Megan, Murphy; LIU, Jie y YAN, Jingbo		
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE		
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 60/862,327 20-10-06 US		
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-05-09		(87) Publicación internacional: Fecha: 24-04-08 No. Publicación : WO 2008/048171 A1
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 19-10-07 No. De solicitud PCT/SE2007/000924		
(54) Título: "N-(2-HIDROXIETIL)-N-METIL-4-(QUINOLIN-8-IL(1-(TIAZOL-4-ILMETIL)PIPERIDIN-4-ILIDENO)METIL)BENZAMIDA, EL PROCESO PARA SU SÍNTESIS, ASÍ COMO SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN"		
(57) Resumen: Reivindicación número 1: N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus mezclas.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000924**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.: 6-10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 6-10 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000924

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compound.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000924

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YONG-ZHONG, WEI et al, "N,N-Diethyl-4-)phenylpiperidin-4-ylidenemethyl) benzamide: A Novel, Exceptionally Selective, Potent gamma Opioid Receptor Agonist with Oral Bioavailability and Its Analogues", J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, page 3895 - page 3905, table 1, scheme 1-4 -- -----	1-24

International patent classification (IPC)

C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
C07D 401/08 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is RTZCXQWLJO.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

01/09/2007

International application No.

PCT/SE2007/000924

WO	0174806	A1	11/10/2001	AR	029823 A	16/07/2003
				AT	287687 T	15/02/2005
				AT	289603 T	15/03/2005
				AU	4498201 A	15/10/2001
				AU	5859500 A	02/01/2001
				BR	0109817 A	21/01/2003
				CA	2377384 A	21/12/2000
				CA	2403600 A	11/10/2001
				CN	1182134 C	29/12/2004
				CN	1432012 A,T	23/07/2003
				CZ	20023288 A	12/03/2003
				DE	60017740 D,T	29/12/2005
				DE	60109032 D,T	06/04/2006
				DK	1191909 T	30/05/2005
				DK	1286986 T	09/05/2005
				EE	200200577 A	15/06/2004
				EP	1191909 A,B	03/04/2002
				EP	1286986 A,B	05/03/2003
				SE	1286986 T3	
				ES	2236203 T	16/07/2005
				HK	1051692 A	05/08/2005
				HU	0300402 A	28/06/2003
				IL	151891 D	00/00/0000
				IS	6574 A	30/09/2002
				JP	2003529598 T	07/10/2003
				MX	PA02009759 A	27/05/2003
				NO	323466 B	21/05/2007
				NO	20024777 A	03/12/2002
				NZ	522143 A	25/06/2004
				PL	357770 A	26/07/2004
				PT	1286986 T	31/05/2005
				RU	2002125506 A	10/04/2004
				SE	0001208 D	00/00/0000
				SI	1286986 T	31/08/2005
				SK	285076 B	04/05/2006
				SK	14242002 A	03/06/2003
				US	6753335 B	22/06/2004
				US	7052519 B	30/05/2006
				US	20030199548 A	23/10/2003
				ZA	200207973 A	22/01/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

01/09/2007

International application No.

PCT/SE2007/000924

WO	9933806	A1	08/07/1999	AT	306472	T	15/10/2005
				AU	2009799	A	19/07/1999
				CA	2316341	A	08/07/1999
				DE	69831876	D,T	27/07/2006
				DK	1049676	T	16/01/2006
				EP	1049676	A,B	08/11/2000
				SE	1049676	T3	
				ES	2251121	T	16/04/2006
				JP	2001527068	T	25/12/2001
				TW	476755	B	00/00/0000
				ZA	9811842	A	23/06/2000

WO	02094811	A1	28/11/2002	AT	333452	T	15/08/2006
				AU	8040701	A	25/02/2002
				BG	108329	A	30/12/2004
				BR	0209668	A	20/04/2004
				CA	2446154	A	28/11/2002
				CN	1527828	A	08/09/2004
				CZ	20033088	A	12/05/2004
				DE	60213234	D,T	14/06/2007
				EE	200300542	A	16/02/2004
				EP	1395575	A,B	10/03/2004
				SE	1395575	T3	
				HU	0400975	A	30/08/2004
				IL	158632	D	00/00/0000
				IS	7025	A	11/11/2003
				JP	2005508858	T	07/04/2005
				MX	PA03010437	A	09/03/2004
				NO	20035117	D	00/00/0000
				PL	366388	A	24/01/2005
				RU	2003131969	A	10/05/2005
				SE	0101768	D	00/00/0000
				SK	13942003	A	06/04/2004
				US	6838468	B	04/01/2005
				US	20040147553	A	29/07/2004
				ZA	200308636	A	21/06/2005

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 April 2008 (24.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/048171 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 417/14 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) C07D 401/08 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). **KING, Megan, Murphy** [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). **LIU, Jie** [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). **YAN, Jingbo** [US/US]; Room 19B, Building 2-1, No. 37, ZengGuang Road, Haidian District, Beijing 100037 (CN).

(21) International Application Number:

PCT/SE2007/000924

(22) International Filing Date: 19 October 2007 (19.10.2007)

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

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/862,327 20 October 2006 (20.10.2006) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BUI, Khanh** [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). **DANTZMAN, Cathy** [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). **ERNST, Glen** [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). **HOESCH, Valerie** [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). **HUDZIK, Thomas** [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box

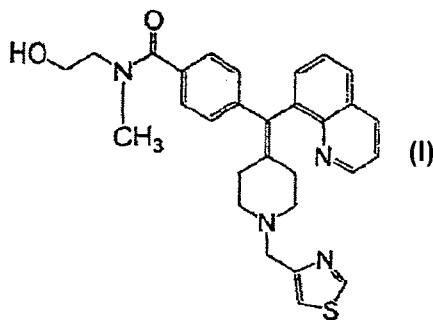
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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).

Published:

— with international search report

(54) Title: N- (2 -HYDROXYETHYL) -N-METHYL- 4- (QUINOLIN- 8-YL (1- (THIAZOL-4- YLMETHYL) PIPERIDIN- 4 -YLIDENE) METHYL) BENZAMIDE, THE PROCESS OF MAKING IT AS WELL AS ITS USE FOR THE TREATMENT OF PAIN, ANXIETY AND DEPRESSION.



(57) Abstract: N- (2-hydroxyethyl) -N-methyl-4- (quinolin-8-yl (1- (thiazol-4- ylmethyl) piperidin- 4 -ylidene) methyl) benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, and/or mixtures thereof, as well as, pharmaceutical compositions thereof, methods of treatment therewith, and processes of making N- (2- hydroxyethyl) -N-methyl-4- (quinolin-8-yl (1- (thiazol-4- ylmethyl) piperidin-4-ylidene) methyl) benzamide and intermediates thereof.

WO 2008/048171 A1

N-(2-HIDROXIETIL)-N-METIL-4-(QUINOLIN-8-IL(1-(TIAZOL-4-ILMETIL)PIPERIDIN-4-ILIDENO)METIL)BENZAMIDA, EL PROCESO PARA SU SÍNTESIS, ASÍ COMO SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN

5

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

10 N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y/o mezclas del mismo, así como composiciones farmacéuticas del mismo, métodos de tratamiento con los mismos, y procesos para la síntesis de N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, e intermedios del mismo.

15

N-(2-HIDROXIETIL)-N-METIL-4-(QUINOLIN-8-IL(1-(TIAZOL-4-ILMETIL)PIPERIDIN-4-ILIDENO)METIL)BENZAMIDA, EL PROCESO PARA SU SÍNTESIS, ASÍ COMO SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN

5 La invención se dirige a nuevos compuestos, a un proceso para preparar los compuestos y los intermedios relacionados con éstos, al uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas que los comprenden. Los compuestos son útiles en terapia, y, en particular, para el tratamiento del dolor, la ansiedad y la depresión.

10 Se ha identificado que el receptor delta ("δ") desempeña un papel en muchas funciones corporales, tales como los sistemas nociceptivo, motor y cardiovascular, así como en la regulación emocional. Los ligandos para el receptor δ pueden, por lo tanto, resultar potencialmente útiles como analgésicos, ansiolíticos y/o como agentes antihipertensivos. Se ha demostrado también que los ligandos para el receptor δ poseen actividades inmunomoduladoras.

15 Se han identificado con certeza al menos tres tipos diferentes de poblaciones de receptores opioides (μ , δ y κ) y todos ellos están presentes tanto en el sistema nervioso central como en el periférico de muchas especies, incluido el ser humano. Se han observado analgesia y antiansiedad en varios modelos animales cuando se ha activado uno o más de estos receptores. Generalmente, los ligandos selectivos del
20 receptor δ presentan ventajas frente a ligandos no selectivos de receptores opioides al causar menos efectos secundarios.

Muchos compuestos agonistas δ que han sido identificados previamente en el campo presentan muchos inconvenientes ya que tienen propiedades farmacocinéticas bajas y no son ansiolíticos o analgésicos cuando se administran por vías sistémicas.

25 La publicación PCT WO 01/74806 describe algunos agonistas δ.

Sin embargo, se siguen necesitando mejores agonistas δ.

Ahora los inventores han descubierto que, sorprendentemente, ciertos compuestos exhiben una o más propiedades mejoradas, es decir, mejor potencia como agonistas δ, potencia *in vivo*, propiedades farmacocinéticas, biodisponibilidad,
30 estabilidad *in vitro*, estabilidad *in vivo*, penetración en el cerebro, y/o menor toxicidad.

Se describe en la presente N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.

Además, se describen en la presente N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales

5 farmacéuticamente aceptables, sus profármacos, sus solvatos y/o sus mezclas.

Se describe además en la presente 4-((4-(N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoyl)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

Incluso se describe además en la presente N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida.

10 Incluso se describen además en la presente procesos para sintetizar N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, 4-((4-(N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoyl)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida.

15 Incluso se describe además en la presente una composición farmacéutica que comprende N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus profármacos, sus solvatos, y/o sus mezclas, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

20 Incluso se describe además en la presente un método para la terapia del dolor, depresión, ansiedad, depresión ansiosa y/o enfermedad de Parkinson en un animal de sangre caliente que comprende administrar a dicho animal que necesita dicha terapia una cantidad terapéuticamente eficaz de N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales farmacéuticamente
25 aceptables, sus profármacos, sus solvatos y/o sus mezclas.

Los expertos en la materia podrán entender más fácilmente las peculiaridades y ventajas de la invención al leer la siguiente descripción detallada. Se debe tener en cuenta que ciertas peculiaridades de la invención, las cuales se describen, por motivos de claridad, anterior y posteriormente en el contexto de realizaciones separadas, se
30 pueden combinar para formar una única realización. A su vez, varias peculiaridades de la invención, las cuales se describen, por motivos de brevedad, en el contexto de

una única realización, también se pueden combinar para formar subcombinaciones de éstas.

A no ser que se especifique lo contrario en la presente, las referencias en singular pueden también incluir el plural. Por ejemplo, “un” y “una” pueden referirse
5 a uno/a, o a uno/a o más.

Las realizaciones identificadas en la presente como ejemplaridades se presentan con carácter ilustrativo y no limitante.

A no ser que se indique lo contrario, se considerará que cualquier heteroátomo con valencias incompletas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las
10 valencias.

Las definiciones estipuladas en la presente tienen prioridad sobre definiciones estipuladas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente que se puedan incorporar a la presente por referencia.

"Animal de sangre caliente" incluye al ser humano.

15 El término "protegido/a" quiere decir que el compuesto al que se hace referencia como protegido/a se protege con un grupo protector de amino. Por ejemplo, una N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida es una N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida que tiene al menos un grupo amino protegido por un grupo
20 protector de amino.

El término “grupo protector de amino” se refiere a restos reconocidos en la materia capaces de unirse a grupos amino para prevenir que el grupo amino participe en reacciones que tienen lugar en otras partes de la molécula que contiene el grupo amino.

25 Los grupos protectores de amino aceptables incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, los grupos protectores de amino descritos en “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2.^a edición, John Wiley & Sons, 1991. Un grupo protector de amino puede ser, por ejemplo, un grupo protector tipo uretano (al que también se hace referencia como grupo protector carbamato), que incluye, pero no se limita a, grupos
30 arilalquiloxicarbonilo, tales como, por ejemplo, benciloxicarbonilo; y grupos

alcoxicarbonilo, tales como, por ejemplo, metoxycarbonilo y *tert*-butoxicarbonilo.

Típicamente, el grupo protector de amino es *tert*-butoxicarbonilo.

En un aspecto, la invención estipula N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales

5 farmacéuticamente aceptables, sus profármacos, sus solvatos y sus mezclas.

En una realización, el compuesto de la presente invención se puede seleccionar de N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos y sus mezclas.

10 En otra realización, el compuesto de la presente invención se puede seleccionar de N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus mezclas.

En una realización adicional, el compuesto de la presente invención se puede seleccionar de N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-

15 4-ilideno)metil)benzamida.

También se sobrentenderá que algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como formas no solvatadas. Se sobrentenderá además que la presente invención abarca todas las formas solvatadas del compuesto.

20 Las sales del compuesto también entran dentro del alcance de la invención. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención se pueden obtener mediante procedimientos estándares de uso común en la materia, por ejemplo, al reaccionar un compuesto suficientemente básico, por ejemplo, una alquilamina con un ácido adecuado, por ejemplo, HCl o ácido acético, para dar un anión fisiológicamente aceptable. También se podría sintetizar la sal

25 correspondiente de un metal alcalino (tal como sodio, potasio o litio) o de un metal alcalinotérreo (tal como calcio) mediante el tratamiento de un compuesto de la presente invención que tiene un protón ácido adecuado, tal como un ácido carboxílico o un fenol, con un equivalente de un hidróxido o alcóxido (tal como el etóxido o

30 metóxido) de un metal alcalino o alcalinotérreo, o con una amina orgánica

apropiadamente básica (tal como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido de técnicas de purificación convencionales.

En una realización, el compuesto anterior se puede convertir en una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, particularmente, una sal de adición
5 ácida, tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

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

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la ansiedad, tal como, por ejemplo, trastorno de pánico, trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin antecedentes de
15 trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos relacionados con el estrés, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad generalizada debido a una afección general.

Al menos una realización de la presente invención es útil para tratar la
20 depresión, tal como, por ejemplo, depresión ansiosa, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, depresión bipolar y/o maníaco-bipolar, bipolar tipo I con o sin episodios maníacos, depresivos o mixtos, bipolar tipo II, trastorno ciclotímico, trastorno del estado de ánimo debido a una afección general, episodios maníacos asociados al trastorno bipolar y episodios mixtos asociados al trastorno bipolar.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de diarrea,
25 depresión, ansiedad y/o trastornos relacionados con el estrés, tales como trastornos de estrés postraumático, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, fobia social y trastorno obsesivo-compulsivo, incontinencia urinaria, eyaculación precoz, varias enfermedades mentales, tos, edema pulmonar, varios trastornos
30 gastrointestinales, p. ej., estreñimiento, trastornos gastrointestinales funcionales, tales como síndrome del intestino irritable y dispepsia funcional, enfermedad de Parkinson

y otros trastornos motores, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, cardioprotección tras el infarto de miocardio, lesión medular y drogadicción, incluido el tratamiento del abuso de alcohol, nicotina, opioides y de otros fármacos, y para trastornos del sistema nervioso simpático, por ejemplo, hipertensión.

5 Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, especialmente, para enfermedades autoinmunes, tales como artritis, para injertos de piel, trasplantes de órganos y necesidades quirúrgicas similares, para enfermedades del colágeno, varias alergias, para uso como agentes antitumorales y agentes antivirales.

10 Los compuestos de la invención son útiles en enfermedades donde la degeneración o disfunción de receptores opioides está presente o relacionada con ese paradigma. Esto puede incluir el uso de versiones isotópicamente marcadas de los compuestos de la invención en técnicas diagnósticas y aplicaciones de imagen como la tomografía por emisión de positrones (TEP).

15 Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos para usar en la anestesia general y en cuidados anestésicos monitorizados. Se utilizan a menudo combinaciones de agentes con diferentes propiedades para lograr un equilibrio entre los efectos necesarios para mantener el estado de anestesia (p. ej., amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Se incluyen en esta combinación los anestésicos, 20 hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares y opioides inhalados.

Entra dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto definido anteriormente para la fabricación de un medicamento.

También entra dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para la terapia del 25 dolor incluidos, pero sin limitarse a, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor causado por el cáncer y dolor visceral.

También entra dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para la terapia de la ansiedad incluidos, pero sin limitarse a, trastorno de pánico, trastorno de pánico sin 30 agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno de ansiedad social,

trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad generalizada debido a una afección general.

También entra dentro del alcance de la invención el uso de cualquier
5 compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para la terapia de la depresión, tal como, por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, depresión bipolar y/o maníaco-bipolar, bipolar tipo I con o sin episodios maníacos, depresivos o mixtos, bipolar tipo II, trastorno ciclotímico, trastorno del estado de ánimo debido a una afección general, episodios maníacos asociados al trastorno
10 bipolar o episodios mixtos asociados al trastorno bipolar.

También entra dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para la terapia de la depresión ansiosa.

También entra dentro del alcance de la invención el uso de cualquier
15 compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para la terapia de la enfermedad de Parkinson.

También entra dentro del alcance de la invención el uso de cualquiera de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente.

20 Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento de un sujeto que padece cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente, mediante el cual una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, se administra a un paciente que necesita dicho tratamiento.

Así pues, la invención estipula un compuesto, o una de sus sales o solvatos
25 farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente en la presente para uso en terapia.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse según corresponda. El término
30 "terapia" dentro del contexto de la presente invención abarca además administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, para mitigar una

enfermedad preexistente, aguda o crónica, o una afección recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de afecciones recurrentes y terapia continuada para trastornos crónicos.

En otra realización más, un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una composición o formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la presente invención se puede administrar al mismo tiempo que, simultáneamente con, secuencialmente con o por separado de, al menos con un compuesto farmacéuticamente activo diferente seleccionado de los siguientes:

- (i) antidepresivos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteón, reboxetina, robalzotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (ii) antipsicóticos atípicos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, quetiapina y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (iii) antipsicóticos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, bencisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (iv) ansiolíticos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos, como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato,

- trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (v) anticonvulsivos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- 5 (vi) terapias contra el Alzheimer incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, donepezil, memantina, tacrina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (vii) terapias contra el Parkinson incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, deprenil,
- 10 L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB (es decir, selegina y rasagilina), inhibidores de comP (es decir, Tasmar), inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de la dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de la nicotina, agonistas de la dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal y equivalentes, e su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- 15 (viii) terapias contra la migraña incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán, zomitriptán, y equivalentes y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- 20 (ix) terapias de accidentes cerebrovasculares incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan, traxoprodil y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (x) terapias de la incontinencia urinaria incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo,
- 25 darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotan, solifenacina, tolterodina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (xi) terapias de dolores neuropáticos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, pregablina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- 30 (xii) terapias de dolores nociceptivos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno,

naproxeno, paracetamol y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

- (xiii) terapias contra el insomnio incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, agomelatina, alobarbital, alonimida, amobarbital, benzoctamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, eszopiclona, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, meclucualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, ramelteon, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplon, zolpidem y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s); y
- (xiv) estabilizadores del estado de ánimo incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamilo y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s).

Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito en la presente y el otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos dentro de los intervalos de dosificación aprobados y/o la dosificación descrita en una publicación pertinente.

El compuesto de la invención se puede administrar en forma de una composición farmacéutica convencional, para usar en terapia en un animal de sangre caliente como un ser humano, por cualquier vía incluidas la vía oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

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

Un experto en la materia puede determinar una "cantidad terapéuticamente eficaz" y/o el intervalo de dosificación para compuestos de la presente invención mediante criterios habituales que incluyen la edad, peso y respuesta del paciente particular, y puede interpretarlos dentro del contexto de la enfermedad que está siendo tratada y/o prevenida. Cantidades ejemplares de dosificación única o dividida para un mamífero pueden ser de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 300 mg/kg/día.

El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular, sin embargo, puede variar y generalmente depende de varios factores incluidos, pero no limitados a, por ejemplo, la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención en la forma administrada; la estabilidad metabólica y la duración de la acción de los compuestos específicos de la presente invención; la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; el modo y tiempo de administración; la velocidad de excreción; la combinación de fármacos; y la gravedad de la afección particular; y cualesquiera otros factores que normalmente tiene en cuenta el médico responsable a la hora de determinar el régimen y nivel de dosificación individuales más apropiados para un paciente particular.

Adicionalmente, se estipula una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, sus solvatos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Particularmente, se estipula una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, sus solvatos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable para terapia, más particularmente para la terapia del dolor y la ansiedad.

Además, se estipula una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, sus solvatos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con el uso de un portador farmacéuticamente aceptable en cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente.

Además, se estipula una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, sus solvatos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable para la terapia de la depresión.

Para preparar composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención, los portadores inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o

líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de
5 suspensión, aglutinantes o agentes de desintegración de comprimidos; también puede ser un material de encapsulación.

En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está mezclado con el compuesto de la invención finamente dividido o con el componente activo. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador, que tiene las
10 propiedades aglutinantes necesarias en las proporciones adecuadas, y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Para preparar composiciones en supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, y el principio activo se dispersa en ella, por ejemplo, agitando. La mezcla
15 homogénea fundida se vierte entonces en los moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

Portadores adecuados son el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y
20 similares.

Se pretende que el término "composición" incluya también la formulación del componente activo con material de encapsulación como un portador que proporciona una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros portadores) está rodeado por un portador el cual está, por lo tanto, en asociación con éste. Las obleas se
25 incluyen de forma similar.

Se pueden utilizar, como formas sólidas de dosificación adecuadas para la administración oral, comprimidos, polvos, obleas y cápsulas.

Las composiciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, las soluciones de agua estéril o de agua con propilenglicol de los
30 compuestos activos pueden ser preparados líquidos adecuados para la administración

parenteral. También se pueden formular composiciones líquidas en solución, en solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas para administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes, agentes
5 saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión conocidos en el área de la formulación farmacéutica.

10 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente desde 0.05% a 99%p (por ciento en peso), más preferiblemente desde 0.10 hasta 50%p, del compuesto de la invención, todos los porcentajes por peso estando basados en la composición total.

En un aspecto adicional, la presente invención estipula un método de preparar
15 los compuestos de la presente invención.

En una realización, la invención estipula un proceso para preparar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, que comprende reaccionar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida con 4-tiazolcarboxaldehído en
20 presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico o borohidruro sódico.

En otra realización, la invención estipula un proceso para preparar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida que comprende reaccionar una 4-(bromo-{4-[(2-
25 hidroxietyl)metilcarbamoil]fenil}metileno)piperidina protegida con ácido 8-quinolinborónico para formar una N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida y desproteger dicha N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida.

En una realización particular, dicha 4-(bromo-{4-[(2-
30 hidroxietyl)metilcarbamoil]fenil}metileno)piperidina protegida está protegida con un grupo *tert*-Boc en la posición 1-piperidina.

En una realización particular, dicha N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida está protegida con un grupo *tert*-Boc en la posición 1-piperidina.

En una realización adicional, la invención estipula un proceso para preparar una 4-(bromo-{4-[(2-hidroxietil)metilcarbamoil]fenil}metileno)piperidina protegida que comprende reaccionar 2-(metilamino)etanol con una 4-[bromo(4-carboxifenil)metileno]piperidina protegida.

En una realización particular, dicha 4-(bromo-{4-[(2-hidroxietil)metilcarbamoil]fenil}metileno)piperidina protegida está protegida con un grupo *tert*-Boc en la posición 1-piperidina.

En una realización particular, dicha 4-[bromo-(4-carboxifenil)metileno]piperidina protegida está protegida con un grupo *tert*-Boc en la posición 1-piperidina.

Otra realización se dirige a un proceso para preparar una N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida que comprende reaccionar una 4-(bromo-{4-[(2-hidroxietil)metilcarbamoil]fenil}metileno)piperidina protegida con ácido 8-quinolinborónico.

Una realización más, se dirige a un proceso para desproteger la N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida para formar N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida.

Una realización adicional más se dirige a reaccionar la N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida con tiazol-4-carbaldehído para formar N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.

En una realización, dicha N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida está protegida con un grupo *tert*-Boc en la posición 1-piperidina.

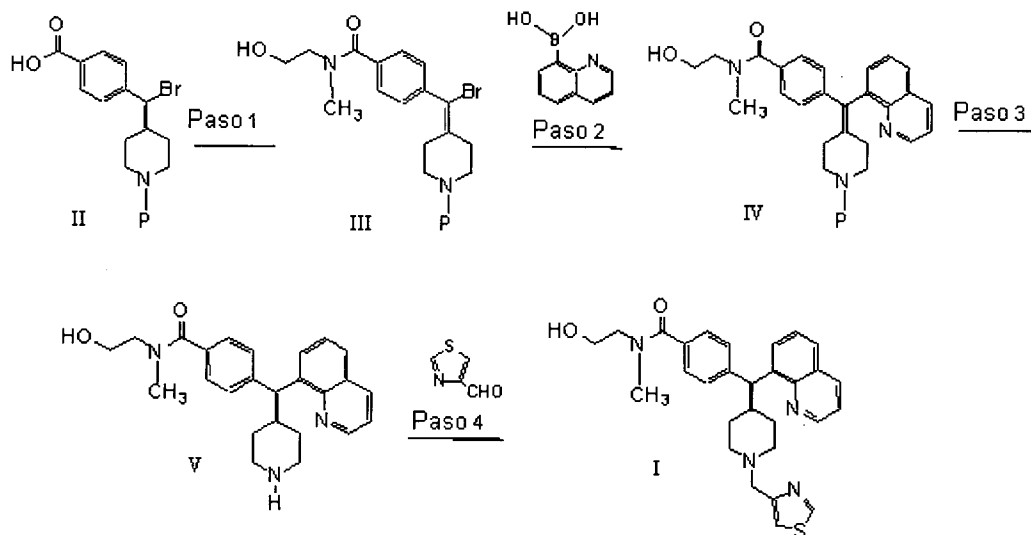
En otra realización, dicha 4-(bromo-{4-[(2-hidroxietil)metilcarbamoil]fenil}metileno)piperidina protegida está protegida con un grupo *tert*-Boc en la posición 1-piperidina.

Una realización adicional más se dirige a un proceso para preparar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida que comprende reaccionar 2-(metilamino)etanol con ácido 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilideno)bromometil)benzoico para formar 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)bromometileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo; reaccionar 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)bromometileno)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con ácido 8-quinolinborónico para formar 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo; desproteger 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo para formar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida; y reaccionar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida con tiazol-4-carbaldehído para formar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.

Otra realización se dirige a 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

Otra realización más se dirige a N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida.

En general, el compuesto de la invención se puede preparar de acuerdo con los siguientes esquemas y conocimientos generales de un experto en la materia, y/o de acuerdo con los métodos expuestos en los siguientes ejemplos. Un experto en la materia puede seleccionar fácilmente solventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o un experto en la materia los puede preparar fácilmente. Se pueden emplear técnicas combinatorias en la preparación de los compuestos, por ejemplo, cuando los intermedios poseen grupos adecuados para estas técnicas.

Esquema 1

donde P es un grupo protector de amino.

Paso 1

- 5 Los compuestos de acuerdo con la fórmula III se pueden obtener al reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula II, el cual se puede preparar de acuerdo con el proceso expuesto para el compuesto 5 en WO 2001/074806, con 2-(metilamino)etanol en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, N-metilmorfolina y dimetilaminopiridina; un solvente, tal como, por ejemplo, DMF y acetonitrilo; y un
- 10 reactivo de acoplamiento apropiado, tal como, por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y carbonildiimidazol.

Paso 2

- Se pueden obtener compuestos de acuerdo con la fórmula IV por acoplamiento de un
- 15 compuesto de acuerdo con la fórmula III con ácido 8-quinolinborónico en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, dihidrógeno diclorobis(di-*tert*-butilo fosfinito-*kP*) paladato(2-), acetato de paladio (II), PdCl₂dppf y PdCl₂(PPh₃)₂; una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; un solvente, tal como, por ejemplo, alcohol isopropílico
- 20 y acetonitrilo/agua a temperaturas elevadas; y opcionalmente seguido de purificación con Si-Thiol, comercializada por SiliCycle, Inc, Quebec, Canadá, en un solvente, tal

como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Además, se pueden cristalizar opcionalmente del solvente compuestos de acuerdo con la fórmula IV.

Paso 3

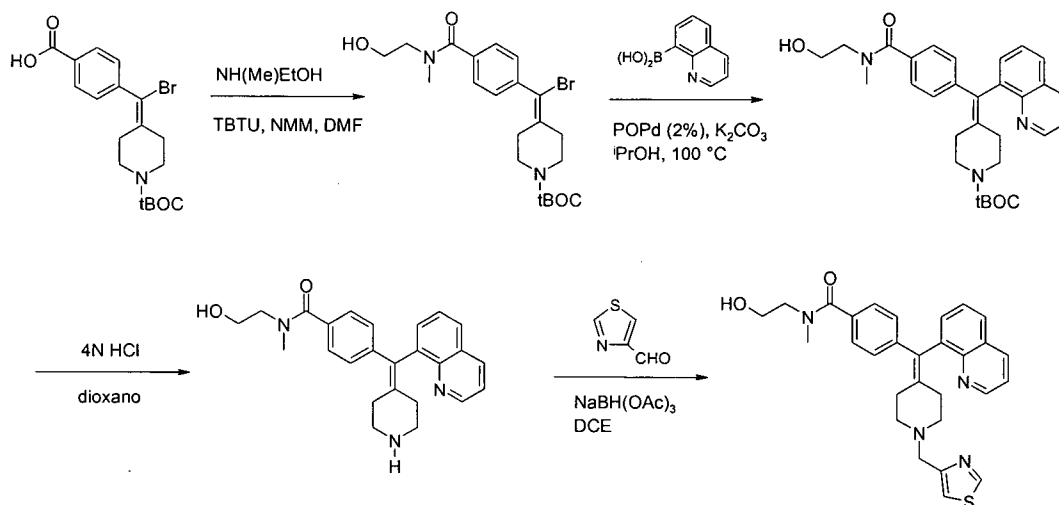
Se pueden obtener compuestos de acuerdo con la fórmula V al tratar compuestos de acuerdo con la fórmula IV con un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico en presencia de un solvente, tal como, por ejemplo, dioxano, diclorometano, metanol/diclorometano y éter/dioxano, seguido opcionalmente por tratamiento con una base, tal como, por ejemplo, metóxido sódico en un solvente, tal como, por ejemplo, metanol.

Paso 4

Se pueden obtener compuestos de acuerdo con la fórmula I al reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula V con 4-tiazolcarboxaldehído en presencia de un reactivo borohidruro apropiado, tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico en un solvente, tal como, por ejemplo, dicloroetano, tetrahidrofurano/metanol y dicloroetano/metanol.

Más particularmente, el compuesto de la presente invención y los intermedios utilizados para su preparación se pueden preparar de acuerdo con las rutas sintéticas ejemplificadas en el Esquema 2 siguiente.

Esquema 2



Abreviaturas:

TBTU = tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio

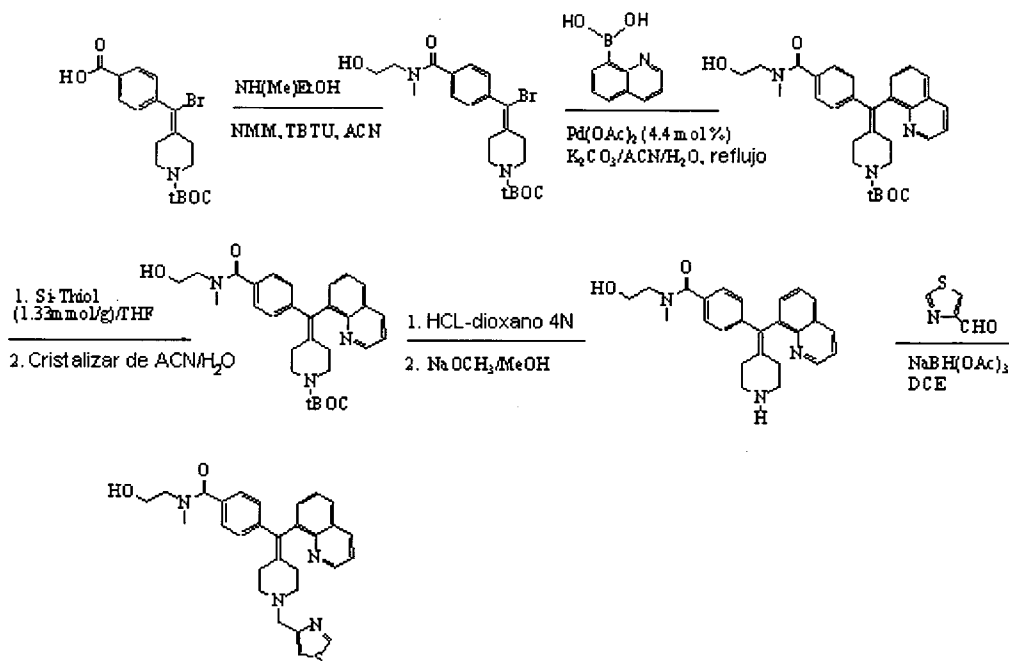
POPd = dihidrógeno diclorobis(di-*tert*-butil fosfinito-*kP*) paladato(2-)

NMM = N-metilmorfolina

DCE = dicloroetano

- Incluso más particularmente, el compuesto de la presente invención y los
5 intermedios utilizados para su preparación se pueden preparar de acuerdo con las rutas
sintéticas ejemplificadas en el Esquema 3 siguiente.

Esquema 3



Abreviaturas:

- 10 TBTU = tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
NMM = N-metilmorfolina
ACN = acetonitrilo
Pd(OAc)₂ = acetato de paladio (II)
K₂CO₃ = carbonato de potasio
15 THF = tetrahidrofurano
DCM = diclorometano
NaOCH₃ = metóxido de sodio
MeOH = metanol
NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro de sodio

DCE = dicloroetano

EVALUACIÓN Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Se ha descubierto que los compuestos de la invención son activos frente a receptores δ en animales de sangre caliente, p. ej., el ser humano. Particularmente, se ha descubierto que los compuestos de la invención son eficaces ligandos del receptor δ . Los ensayos *in vitro*, *infra*, demuestran estas actividades sorprendentes, especialmente en lo que se refiere a potencia y eficacia de agonistas como se demuestra en el ensayo funcional de receptores δ humanos. Esta característica puede estar relacionada con la actividad *in vivo* y puede que no esté linealmente correlacionada con la afinidad de unión. En estos ensayos *in vitro*, se ensayó un compuesto según su actividad frente a receptores δ y se obtuvo CI_{50} para determinar la actividad selectiva para un compuesto particular frente a receptores δ . En el contexto actual, CI_{50} generalmente se refiere a la concentración del compuesto para la cual se ha observado un 50% de desplazamiento de un ligando radioactivo estándar del receptor δ .

Las actividades del compuesto frente a receptores κ y μ también se midieron en un ensayo similar.

Modelos *in vitro*

Cultivo celular

Las células 293S humanas que expresan receptores κ , δ y μ humanos clonados y resistencia a neomicina se cultivaron en suspensión a 37°C y 5% de CO_2 en erlenmeyers que contenían DMEM sin calcio, 10% de FBS, 5% de BCS, 0.1% de Pluronic F-68 y 600 $\mu g/ml$ de geneticina.

Preparación de las membranas

Se formaron pellets con las células y se resuspendieron en el tampón de lisis (Tris 50 mM, pH 7.0, EDTA 2.5 mM con PMSF añadido justo antes de su uso a 0.1 mM a partir de una solución patrón 0.1 M en etanol), se incubaron en hielo durante 15 min, posteriormente se homogeneizaron con un Polytron durante 30 sec. La suspensión se centrifugó a 1000 g (max) durante 10 min a 4°C. El sobrenadante se conservó en hielo y los pellets se resuspendieron y centrifugaron como se indicó anteriormente. Los sobrenadantes de ambas centrifugaciones se combinaron y se

centrifugaron a 46 000 g (max) durante 30 min. Los pellets se resuspendieron en tampón Tris frío (Tris/Cl 50 mM, pH 7.0) y se centrifugaron de nuevo. Los pellets finales se resuspendieron en tampón de membrana (Tris 50 mM, sacarosa 0.32 M, pH 7.0). Se congelaron alícuotas (1 ml) en tubos de polipropileno en hielo seco/etanol y se conservaron a -70°C hasta su uso. Las concentraciones de proteínas se determinaron mediante un ensayo de Lowry modificado con dodecilsulfato de sodio. Ensayos de unión de ligandos

Las afinidades de unión de los compuestos frente a receptores κ , δ o μ se determinaron al medir sus actividades de desplazamiento de la unión de radioligandos a los receptores en las membranas utilizando un formato de ensayo de centelleo por proximidad (SPA, por sus siglas en inglés).

Los compuestos se disolvieron en DMSO, se diluyeron 3 veces en serie con DMSO a 11 concentraciones, y se transfirieron 2 μ l/pocillo sobre una placa blanca de ensayo con 96 pocillos.

Las membranas celulares con receptores κ , δ o μ se descongelaron a 37°C, se enfriaron sobre hielo, se hicieron pasar 3 veces a través de una aguja de calibre 25, y luego se mezclaron con la suspensión de microesferas de PVT para SPA recubiertas de aglutinina de germen de trigo (PVT-WGA SPA) en el tampón de unión (Tris 50 mM, MgCl_2 3 mM, 1 mg/ml de BSA, pH 7.4, el cual se conservó a 4°C tras ser filtrado a través de un filtro de 0.22 μ m). Tras 30 min sobre hielo, se añadieron 100 μ l de la mezcla de membranas y microesferas para SPA a cada pocillo de la placa de ensayo con 96 pocillos que contenía 2 μ l del compuesto diluido.

Los radioligandos para el ensayo de unión fueron ^{125}I Deltorfina II para el receptor δ , [^3H]-U69593 para el receptor κ y [^{125}I]-Encefalina para el receptor μ , respectivamente. Se utilizó naloxona para definir la unión no específica. La reacción de unión se inició al añadir 100 μ l/pocillo de radioligandos diluidos en el tampón de unión a la placa de ensayo que contenía los compuestos, membranas y microesferas para SPA. Las concentraciones finales de los ligandos fueron 40 pM para ^{125}I Deltorfina II, 0.6 nM para [^3H]-U69593 y 0.1 nM para [^{125}I]-Encefalina. Las placas que contenían mezclas de unión se dejaron en un agitador de 60 a 120 min a temperatura ambiente. Tras centrifugar en un centrifugador a 2000 rpm durante 5 min, se midió la

radioactividad en cada pocillo de la placa con un Topcount Reader (Perkin-Elmer Instrument). La unión total (TB, por sus siglas en inglés) y no específica (NS, por sus siglas en inglés) se determinaron en ausencia y presencia de naloxona 10 μ M, respectivamente.

5 Ensayos funcionales

Las actividades agonistas de los compuestos se midieron por determinación de los grados en los que los compuestos estimulaban la unión de GTP[γ]³⁵S al complejo de receptores y proteínas G en las membranas. Los valores de CE₅₀ y E_{max} de los compuestos se determinaron del análisis de las curvas concentración-respuesta.

- 10 Los compuestos se disolvieron en DMSO, se diluyeron 3 veces en serie con DMSO a 11 concentraciones, y se transfirieron 2 μ l/pocillo sobre una placa blanca de ensayo con 96 pocillos.

Las membranas celulares con receptores κ , δ o μ se descongelaron a 37°C, se enfriaron sobre hielo, se hicieron pasar 3 veces a través de una aguja de calibre 25, y

- 15 posteriormente se mezclaron con una suspensión de microesferas de PVT para SPA recubiertas de aglutinina de germen de trigo (PVT-WGA SPA) en tampón de ensayo GTP γ S (HEPES 50 mM, NaCl 150 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 1 mM, DTT 0.2 mM, 1 mg/ml de BSA, pH 7.4). Tras 30 min sobre hielo, se añadieron 100 μ l de la mezcla de membranas y microesferas para SPA a cada pocillo de la placa de ensayo con 96
20 pocillos que contenía 2 μ l del compuesto diluido.

GTP[γ]³⁵S se diluyó con tampón de ensayo GTP γ S hasta 0.2 nM, se mezcló con GDP 20 μ M, y se añadieron 100 μ l de la mezcla a cada pocillo de la placa de ensayo que contenía los compuestos, las membranas y las microesferas para SPA. Tras agitar a temperatura ambiente de 45 a 60 min, las placas se centrifugaron en un
25 centrifugador a 2000 rpm durante 5 min, y las actividades de unión GTP[γ]³⁵S se determinaron al medir la radioactividad en un Topcount Reader (Perkin-Elmer Instrument).

Análisis de datos

- 30 La unión específica (SB, por sus siglas en inglés) se calculó como TB-NS, y la SB en presencia de varios compuestos de ensayo se expresó como un porcentaje de SB de control. Los valores de CI₅₀ y del coeficiente de Hill (n_H) para ligandos que

desplazan radioligandos unidos específicamente se calcularon con Excel Fit. Los valores de K_i se calcularon a partir de la ecuación de Cheng-Prusoff. Media $\pm$ E.E.M.

PROPIEDADES FÍSICAS, METABOLISMO FARMACOLÓGICO Y

5 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS *IN VITRO*

Se ha descubierto que el compuesto de la invención presenta una o más propiedades físicas deseables y propiedades farmacológicas metabólicas y farmacocinéticas *in vitro* basadas en los análisis mediante los siguientes ensayos.

Solubilidad:

- 10 La solubilidad termodinámica del/de los compuesto/s en la presente invención se determinó al agitar una cantidad conocida del compuesto a 25 °C durante 24 horas en un tampón fosfato 100 mM a pH 7.4. Posteriormente, se tomó una alícuota de la solución saturada y se midió su concentración por cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas (LC/MS/MS). Se describen detalladamente las
- 15 condiciones experimentales y los parámetros instrumentales en la sección de LC/MS/MS.

LogD:

- La determinación del logD se basó en el principio de agitación del matraz. El/Los compuesto/s de la presente invención se suspendió/suspendieron en una
- 20 solución saturada de tampón y octanol, y se sometió/sometieron a ultrasonidos para fomentar su disolución. La solución se filtró para eliminar cualquier sustancia insoluble. Tras tomar una muestra inicial, el volumen de solución se ajustó a 10 ml, y se añadió un volumen conocido de solución saturada de tampón y octanol. La solución de las dos fases se mezcló y posteriormente se separó por centrifugación. Se
- 25 tomó después una segunda muestra de la capa inferior (capa acuosa). Ambas muestras, las cuales representaban las concentraciones del compuesto antes y después de la adición de octanol, se evaluaron por LC/MS/MS. Las concentraciones determinadas se utilizaron para calcular el valor de logD.

Estabilidad metabólica:

- 30 La estabilidad metabólica *in vitro* del/de los compuesto/s en la presente invención se determinó utilizando microsomas hepáticos como fuentes de enzimas.

Los compuestos (concentración final, 1 uM) se incubaron con microsomas hepáticos humanos y NADPH. A tiempos diferentes, se tomaron muestras de las incubaciones y se analizaron por LC/MS/MS para determinar la pérdida del compuesto de partida. La depuración intrínseca (CLint) se determinó en función de la velocidad de eliminación de primer orden del compuesto de partida.

Análisis LC/MS/MS:

Se cuantificaron todas las muestras *in vivo* por LC/MS/MS con un sistema MS/MS Micromass Quattro Ultima (Waters, Milford, MA) acoplado a un sistema HPLC Shimadzu LC-10 (Shimadzu Scientific Systems, Columbia, MD) y un automuestreador CTC-Pal (Leap Technologies, Carrboro, NC). Las condiciones específicas de LC/MS utilizadas se resumen a continuación:

- Ionización MS: electronebulización
- Otras configuraciones de MS: QuanOptimize se utilizó para la optimización automatizada de MS.
- Velocidad de flujo: 1.5mL/min
- Columna: Phenomenex Max-RP 30 mm x 2 mm, 4u o equivalente.
- Temperatura de la columna: temperatura ambiente
- Tiempo de barrido: 2 min.
- Gradiente: (A) 0.1% de ácido fórmico (amonio fórmico 10mM y 0.02% de (B) 90% de ACN/10% de metanol

Condiciones del método de gradiente para MS/MS

Tiempo (min)	A	B
0	100	0
0.3	100	0
1.3	5	95
1.5	5	95
1.6	100	0
2.0	100	0

ENSAYO hERG

El compuesto se puede ensayar según la inhibición del canal de K⁺ codificado por el gen humano relacionado con el gen éter-a-go-go (hERG) mediante electrofisiología basada en un sistema planar a rendimiento medio (IonWorks™ HT).

- 5 Bridelan-Taylor *et al.* han publicado una descripción detallada de este ensayo en Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 54 (2006), páginas 189-199, que se incorpora por referencia a la presente por su divulgación del IonWorks™ HT. Los resultados de este análisis se muestran en la tabla a continuación.

Geller-Siefter – Método del modelo de ansiedad

- 10 En el ensayo de conflicto, se entrenaron animales hambrientos para que presionaran una palanca para obtener así alimentos en una cámara de operaciones estándar bajo dos condiciones. En la primera condición, a la que se hace referencia como el componente no suprimido, los alimentos se suministraban tras haber presionado la palanca un promedio de 17 veces (también llamado programa VR17 de
- 15 refuerzo). En la segunda condición, a la que se hace referencia como el componente suprimido y la cual está señalizada por luces intermitentes en la cámara de operaciones, los alimentos también se suministraban tras presionar la palanca un promedio de 17 veces, pero también se aplicaba una descarga eléctrica al suelo de la jaula bajo un programa VR17 separado. Las sesiones diarias consistían en 5
- 20 presentaciones alternantes de cada tipo de componente: suprimido (3 min de duración) y no suprimido (2 min de duración). El número de veces que presionaron la palanca en el componente suprimido fue obviamente bajo respecto al componente no suprimido. Los agentes antiansiolíticos, tales como diazepam, aumentan el número de veces que los animales presionarán la palanca en el componente suprimido dentro de
- 25 ciertos intervalos de dosis, sin alterar el número de veces que presionarán la palanca en el componente no suprimido. Ciertos compuestos del perfil de la invención actuaron como un ansiolítico en este procedimiento.

La siguiente tabla muestra algunos de los datos biológicos del compuesto de la invención medidos utilizando uno o más de los ensayos descritos anteriormente.

Unión Delta CR CI50	0.3 nM
Agonista Delta GTPγS CE50	11 nM

Agonista Delta GTPgS % de efecto máximo	114%
Unión Mu CI50	464 nM
Unión Kappa CI50	620 nM
Solubilidad	> 500 µM
logD	1.6
CLint de Microsomas Humanos a 1E-06M	35 µL/min/mg
hERG Ion Works CI50	18 µM
hERG Ion Works % de efecto máximo	62 %

EJEMPLOS

La invención será descrita adicionalmente en más detalle por los siguientes ejemplos los cuales describen los métodos mediante los cuales los compuestos de la presente invención pueden ser preparados, purificados, analizados y ensayados biológicamente, y los cuales no deben ser interpretados como limitativos de la invención.

Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C). A no ser que se especifique lo contrario, las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (18-25 °C).

A no ser que se indique lo contrario, los reactivos comerciales empleados en la preparación del compuesto e intermedios de los ejemplos se utilizaron tal como se recibieron sin purificación adicional.

A no ser que se indique lo contrario, los solventes empleados en la preparación del compuesto e intermedios de los ejemplos eran de grado anhidro comercial y se utilizaron sin purificación o secado adicional.

Se emplearon las siguientes abreviaturas en la presente: ac.: acuoso/a; CH₂Cl₂: diclorometano; DMF: dimetilformamida; EtOAc: acetato de etilo; h: hora(s); HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; HCl: ácido clorhídrico; iPrOH: alcohol isopropílico; K₂CO₃: carbonato de potasio; MeOH: metanol; NaHCO₃: bicarbonato de sodio; Na₂SO₄: sulfato de sodio; NH₃: amoniaco; POPd: dihidrógeno diclorobis(di-*tert*-butilo fosfinito-*kP*) paladato(2-); min.: minutos; MS: espectro de masas; RMN:

resonancia magnética nuclear; y TBTU: *tetrafluoroborato de O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio.

Ejemplo 1

5 N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida

1A. Éster *tert*-butílico de ácido 4-(bromo-{4-[(2-hidroxietil)metilcarbamoil]fenil}metileno)-piperidin-1-carboxílico.

10 Se trataron N-metilmorfolina (6.7 mL, 60.6 mmol) y éster *tert*-butílico de ácido 4-[bromo-(4-carboxifenil)metileno]piperidin-1-carboxílico (preparado como el compuesto 5 en WO2001074806) (20.0 g, 50.5 mmol) en DMF (240 mL) con TBTU (17.8 g, 55.6 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 10 min, se añadió 2-(metilamino)etanol (5.3 mL, 65.7 mmol) y la solución se agitó durante 2 h. La
15 reacción se diluyó con EtOAc (350 mL), se lavó con ácido cítrico al 2%, NaHCO₃ al 3% y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las capas acuosas del lavado se extrajeron con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y después se concentraron en un sólido al vacío. Tras agitar con hexanos durante 5 h, el sólido blanco se recogió por filtración y se secó al alto vacío para dar
20 21.0 g (92%) de 1A. ¹H RMN (500.333 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.91 (s ancho, 2H), 3.74 (s ancho, 2H), 3.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H), 3.34 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.01 (s ancho, 1H), 2.64 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.23 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H). MS ES+ 453.1.

25 1B. Éster *tert*-butílico de ácido 4-({4-[(2-hidroxietil)metilcarbamoil]fenil}quinolin-8-ilmetileno)piperidin-1-carboxílico.

30 Se agitaron el compuesto 1A (4.0 g, 8.8 mmol), ácido 8-quinolinborónico (3.0 g, 17.6 mmol), POPd (0.088 g, 0.18 mmol) y K₂CO₃ (3.6 g, 26.4 mmol) en iPrOH (90 mL) en un baño de aceite calentado previamente a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 20 h. La reacción se filtró a través de celita y se concentró. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente 2-5% de MeOH en CH₂Cl₂)

para dar un sólido amarillo **1B** (3.27 g, 74%). ^1H RMN (500.333 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (dd, $J = 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 (dt, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 5H), 3.86 (s ancho, 2H), 3.68 (s ancho, 2H), 3.59 (s ancho, 2H), 3.52-3.43 (m, 3H), 3.34-3.23 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.01 (dd, $J = 19.3, 7.6$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H). MS ES+ 502.2.

1C. N-(2-Hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida.

Se trató el compuesto **1B** (4.7 g, 9.3 mmol) con HCl 4N en dioxano (30 mL). Después de 10 min, la mezcla se decantó y el sólido se agitó en éter (40 mL) durante 2 h. El éter se decantó posteriormente y el sólido amarillo obtenido se secó a alto vacío para dar 3.7 g **1C** (100%). ^1H RMN (300.132 MHz, DMSO, 90 °C) δ 8.98 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H). TOF MS ES+ 402.17.

1D. N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.

Se agitaron el compuesto **1C** (3.3 g, 8.3 mmol) y 4-tiazolcarboxaldehído (1.4 g, 12.4 mmol) en dicloroetano (16 mL) durante 30 min en atmósfera de nitrógeno. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5.3 g, 24.9 mmol) y la reacción se agitó durante 20 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 mL) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La cromatografía en columna (120 g de gel de sílice, eluyendo con 4% de NH_3 7N/MeOH en CH_2Cl_2) dio 2.01 g de **1D** como un sólido blanco (49%). ^1H RMN (500.333 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (dd, $J = 4.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.85 (s ancho, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.67 (s ancho, 2H), 3.26 (s ancho, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 4H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H). TOF MS E+ 499.21.

Lo que se reivindica es:

1. N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus mezclas.
- 5 2. N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para su uso como un medicamento.
- 10 4. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor, la ansiedad o la depresión.
- 15 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.
6. Un método para la terapia del dolor en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal que necesita tal terapia una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2.
- 20 7. Un método para la terapia de la ansiedad en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal que necesita tal terapia una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2.
- 25 8. Un método para la terapia de la depresión en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal que necesita tal terapia una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2.
- 30 9. Un método para la terapia de la enfermedad de Parkinson en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal que necesita tal

terapia una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2.

10. Un método para la terapia de la depresión ansiosa en un animal de sangre
5 caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal que necesita tal terapia una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2.

11. Un proceso para preparar N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilideno-
10 quinolin-8-ilmetil)benzamida que comprende:
reaccionar una 4-(bromo-{4-[(2-
hidroxietil)metilcarbamoil]fenil} metileno)piperidina protegida con ácido 8-
quinolinborónico para formar una N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-
ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida;
15 y desproteger dicha N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-
8-ilmetil)benzamida protegida.

12. Un proceso para preparar una 4-(bromo-{4-[(2-
hidroxietil)metilcarbamoil]fenil} metileno)piperidina protegida que comprende:
20 reaccionar 2-(metilamino)etanol con una 4-[bromo-(4-
carboxifenil)metileno]piperidina protegida.

13. Un proceso para preparar una N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-
ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida que comprende:
25 reaccionar una 4-(bromo-{4-[(2-
hidroxietil)metilcarbamoil]fenil} metileno)piperidina protegida con ácido 8-
quinolinborónico.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende además
30 reaccionar la 4-(bromo-{4-[(2-hidroxietil)metilcarbamoil]fenil} metileno)piperidina

protegida con ácido 8-quinolinborónico para formar una N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida.

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende además
5 desproteger dicha N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida para formar N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida.

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además
10 reaccionar la N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida con tiazol-4-carbaldehído para formar N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.

17. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 11-15, donde dicha 4-
15 [bromo(4-carboxifenil)metileno]piperidina protegida, dicha 4-(bromo-{4-[(2-hidroxietil)metilcarbamoil]fenil}metileno)piperidina protegida y dicha N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida están cada una independientemente protegidas con un grupo *tert*-Boc en la posición 1-piperidina.

20

18. El proceso para preparar N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida que comprende:

reaccionar 2-(metilamino)etanol con ácido 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilideno)bromometil)benzoico para formar 4-((4-(N-(2-hidroxietil)-N-
25 metilcarbamoil)fenil)bromometileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;

reaccionar 4-((4-(N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoil)fenil)bromometileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo con ácido 8-quinolinborónico para formar 4-((4-(N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;

desproteger 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo para formar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida; y

- 5 reaccionar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida con tiazol-4-carbaldehído para formar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.

10 19. 4-((4-(N-(2-Hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

20. N-(2-Hidroxietyl)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida.

15 21. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

22. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en la fabricación de un medicamento para la terapia de la ansiedad.

20 23. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en la fabricación de un medicamento para la terapia de la depresión.

24. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en la fabricación de un medicamento para la terapia de la depresión ansiosa.



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[x]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 19
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2 y 3

COMPLETA [x]

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 []

Edgar Nacero

Firma Responsable

Fecha

31-03-09

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