

PETITORIO



RECEPCION : 02-09-68

1 ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre DARWIN DISCOVERY LIMITED ✓ Sociedad del Reino Unido Dirección 216 Bath Road, Slough, ✓ Berkshire SL 1 4EN, Reino Unido Teléfono 548 09 70 E-mail clientes@camyp.com Fax 249 40 70 Domicilio Berkshire SL 1 4EN, ✓ Reino Unido	IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre Emilio FERRERO ✓ Dirección Carrera 4ª No 72-35 Teléfono 347 38 11 E-mail caveller@caveller.com Fax 217 92 11 Domicilio Bogotá, Colombia	IDENTIFICACION CC ☒ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Número 438 019 TP 31.929	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre 1- Hazel Joan DYKE ✓ 2- Andrew SHARPE ✓ 3- Hannah Jayne KENDALL ✓ (Continúa en hoja Anexas) (fol 2) Dirección Granta Park, Great Abington, ✓ Cambridge CB1 6GS, Reino Unido, Respectivamente	IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Número	
5 TITULO (54) NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA IV Y SU FORMULACIÓN Y USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS			
6 Clasificación Internacional (51) A61K 31/423 , 31/428, 31/166			
7 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen GB	(32) Fecha 11 de Febrero de 2000 ✓	(31) Número de Solicitud 0003254 0 ✓
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☒ Otro ☐			
9 Comprobante de pago No 6.111 por \$ 356 640 oo No 6 030 por \$ 100 000 oo Fecha 5 de febrero de 2001 Fecha 5 de febrero de 2001			

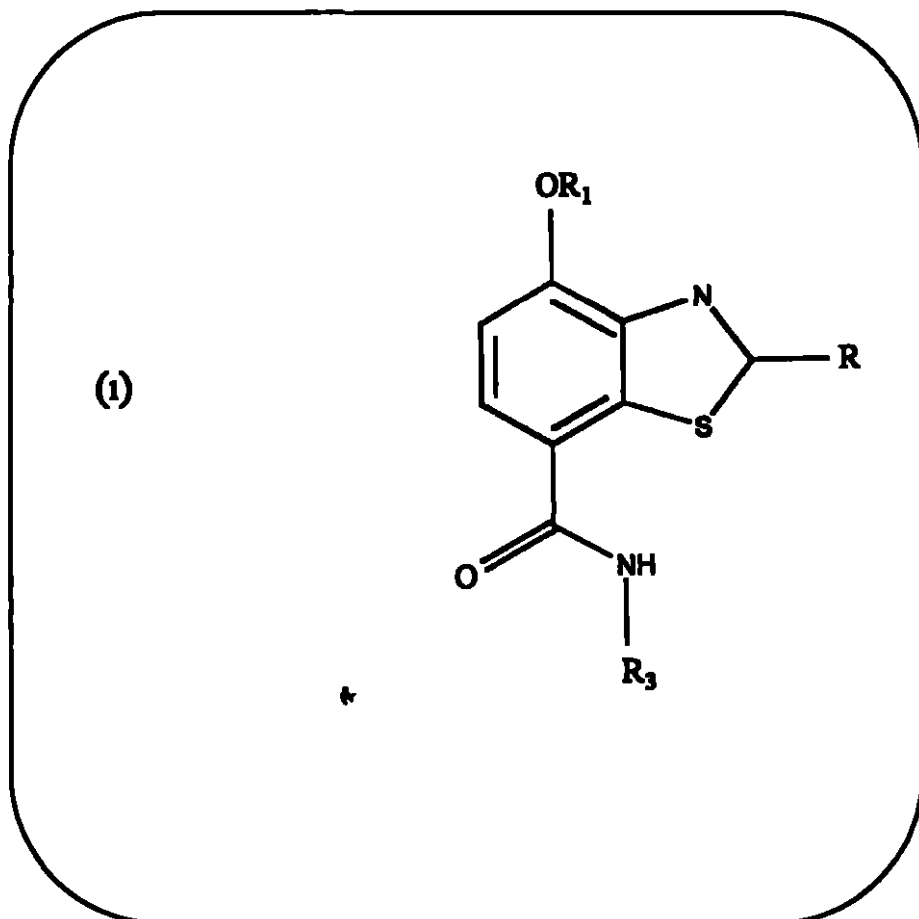
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad *CHIMNICA S.A. 000325910*
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12

11

FIGURA CARACTERISTICA.



12

NOMBRE EMILIO FERREROFIRMA *Emilio Ferrero*
C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

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

HOJA ANEXA

- 4- Richard John DAVENPORT
- 5- Verity Margaret SABIN
- 6- George Martin BUCKLEY
- 7- Marianna Dilani RICHARD
- 8- Alan Findlay HAUGHAN



**NUEVOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS INHIBIDORES DE LA
FOSFOFIESTERASA IV Y SU FORMULACION Y USO COMO
PRODUCTOS FARMACEUTICOS.**

MEMORIA DESCRIPTIVA

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos y a su formulación y uso como productos farmacéuticos

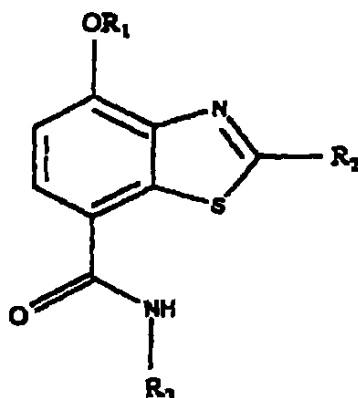
Antecedentes de la invención

Los modos de acción de las fosfodiesterasas y también los factores de necrosis tumoral (TNF) y las utilidades terapéuticas de sus inhibidores, se describen en la patente WO-A-97/44036 y en la patente norteamericana US N° 5 804 588, cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia. La patente WO-A-98/22460 y la solicitud de patente norteamericana US N° de serie 09/422 473, presentada el 17 de noviembre de 1997, describen benzotiazoles que también tienen esta actividad

Resumen de la invención

Esta invención provee nuevos compuestos que tienen utilidad terapéutica, en particular para el tratamiento de estados de enfermedad asociados con proteínas que median en la actividad celular, por ejemplo inhibiendo TNF y/o PDE IV. De acuerdo con la invención, los nuevos compuestos tienen la Fórmula (i)

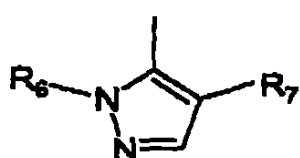
(i)



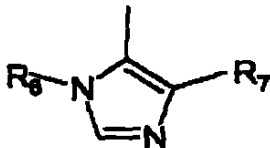
donde R_1 es C_3 -6cicloalquilo, o C_1 -3alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,

R_2 es C_1 -6alquilo, C_3 -6cicloalquilo, CF_3 , CH_2CF_3 , C_2F_5 ó NR_4R_5 ,

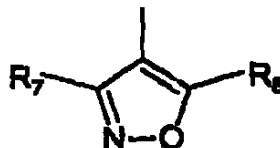
R_3 es un grupo pirazol, imidazol o isoxazol de fórmula parcial (A), (B) ó (C)



(A)



(B)



(C)

NR_4R_5 es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, tal como morfolina, pirrolidina, piperidina N-metilpiperazina o azetidina,

R_6 es C_1 -3alquilo, y

R_7 y R_8 , que son iguales o diferentes, son cada uno H , C_1 -3alquilo, halógeno, CF_3 ó CN , siempre que ambos no sean H , o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

En resumen, los compuestos de la invención representan una selección dentro del alcance de la patente WO-A-98/22460. Los nuevos compuestos tienen una potencia superior.

Esta invención provee también un método para mediar o inhibir la actividad enzimática o actividad catalítica de PDE IV en un mamífero que lo necesita, y para inhibir la producción de TNF en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción de la invención

El término "C₁₋₆alquilo" significa una porción alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, incluyendo por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo y similares. El término "C₁₋₃alquilo" incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo e isopropilo.

El término "C₃₋₆cicloalquilo" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "halógeno" incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo.

En una modalidad de la invención, R₁ es alquilo opcionalmente sustituido con F, y R₂ es alquilo, cicloalquilo, CF₃ ó NR₄R₅. En un grupo preferido de compuestos de fórmula (1), R₁ es CH₃ ó CHF₂. En el mismo o en otro grupo preferido de compuestos de fórmula (1), R₂ es CF₃, etilo o ciclopropilo.

R₃, en los compuestos de la invención, puede ser en particular un pirazol de fórmula parcial (A) o un isoxazol de fórmula parcial (C). Cuando R₃ es una porción pirazol, R₆ es

especialmente CH_3 y R_7 es particularmente CN , CH_3 ó CF_3 Cuando R_3 es una porción isoxazol, R_7 es especialmente CH_3 , CF_3 ó CN , y R_8 es particularmente CH_3 , CF_3 ó CN

Compuestos particularmente útiles de la invención son los de los Ejemplos 1 a 15, más adelante Los compuestos especialmente útiles incluyen

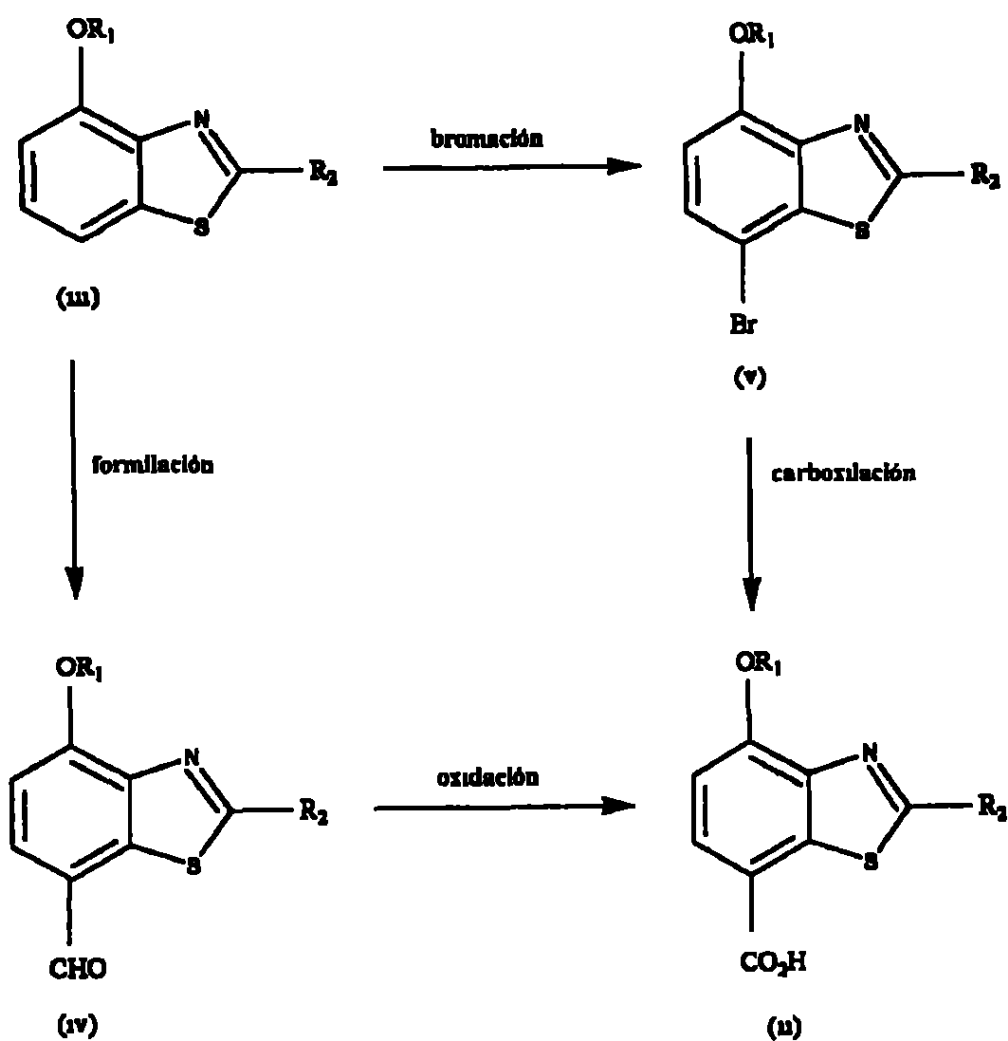
(4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 4-metoxi-2-trifluorometilbenzotiazol-7-carboxílico y

(4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 2-ciclopropil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

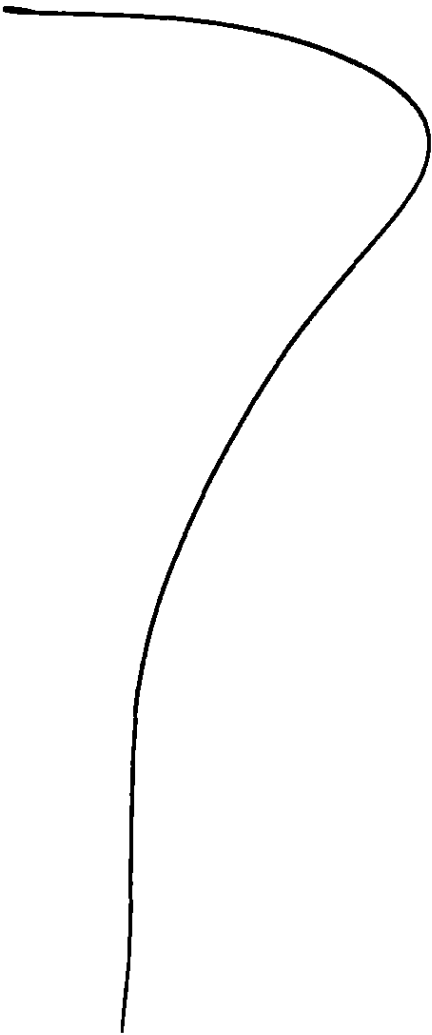
Algunos de los compuestos de Fórmula (i) que contienen un grupo básico forman sales de adición de ácidos Las sales de adición de ácidos adecuadas incluyen sales inorgánicas farmacéuticamente aceptables tales como sulfato, nitrato, fosfato, borato, clorhidrato y bromhidrato, y sales orgánicas de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables tales como acetato, tartrato, maleato, citrato, succinato, benzoato, ascorbato, metanosulfato, alfa-cetoglutarato, alfa-glicerofosfato y glucosa-1-fosfato Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (i) se preparan usando procedimientos convencionales

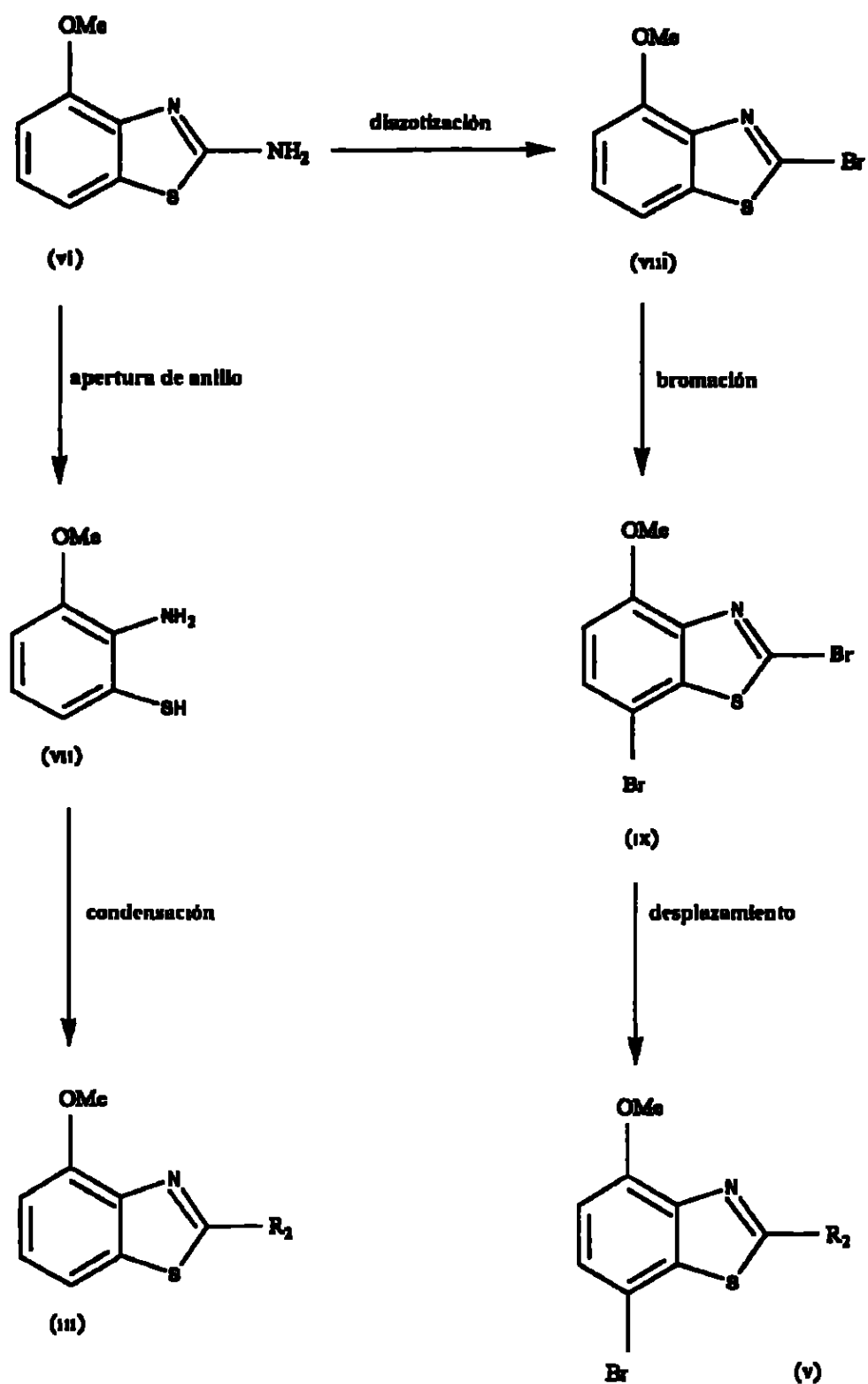
Los compuestos de la invención pueden prepararse por reacción de un ácido carboxílico apropiado de Fórmula (ii) con una amina adecuada R_3NH_2 , como se describe en la patente WO-A-98/22460 Los ácidos carboxílicos de Fórmula (ii) se preparan a partir de un compuesto de Fórmula (iii) usando condiciones estándar conocidas para los expertos en la técnica, ya sea por formilación para proporcionar un aldehído de Fórmula (iv)

seguida por una oxidación para proporcionar un ácido de Fórmula (ii), o bien por bromación para proporcionar un bromuro de Fórmula (v) seguida por carboxilación para proporcionar un ácido de Fórmula (ii). Ejemplos de estos métodos se describen en la patente WO-A-98/22460. Las aminas R_3NH_2 pueden estar disponibles en el comercio, pueden ser compuestos descritos anteriormente, o bien se preparan usando condiciones estándar conocidas para los expertos en la técnica.



Los compuestos de Fórmula (iii) ó (v) pueden prepararse a partir de la amina (vi) en uno de dos métodos generales conocidos para los expertos en la técnica. Los compuestos de Fórmula (iii) en que R_2 representa alquilo, cicloalquilo o CF_3 pueden prepararse como sigue. La amina (vi) puede ser sometida a apertura del anillo para proporcionar el amino-tiol (vii), que puede ser condensado con un ácido carboxílico apropiado o trietil ortopropionato para dar compuestos de Fórmula (iii). Alternativamente, los compuestos de Fórmula (v) en que R_2 representa NR_4R_5 pueden prepararse a partir de una amina (vi) por diazotización/bromación para dar el bromuro (viii), seguido por bromación para dar el dibromuro (ix). El tratamiento posterior con un heterociclo alifático que contiene nitrógeno apropiado, tal como morfolina, proporciona los compuestos de Fórmula (v).





Por ejemplo, en el benzotiazol (vi) se puede abrir el anillo usando cualesquier condiciones estándar conocidas para los expertos en la técnica, por ejemplo calentando a reflujo en

solución de hidróxido de sodio El tratamiento del compuesto resultante con un ácido carboxílico apropiado, usando condiciones estándar conocidas para los expertos en la técnica, proporciona un compuesto de Fórmula (iii) Las condiciones adecuadas incluyen el uso de trimetilsilil polifosfato en 1,2-diclorobenceno Para preparar un compuesto de Fórmula (v), se utilizan condiciones estándar Así, la diazotización/bromación puede efectuarse usando cualesquier condiciones apropiadas, por ejemplo usando bromuro de potasio y nitrito de sodio en ácido sulfúrico La bromación puede efectuarse usando, por ejemplo, N-bromosuccinimida en acetonitrilo El desplazamiento del sustituyente 2-bromo puede llevarse a cabo tratando el dibromuro (ix) con la amina cíclica apropiada Temperaturas elevadas pueden emplearse favorablemente para esta reacción

La invención incluye la prevención y el tratamiento de enfermedades o estados de enfermedad mediados por TNF, lo que significa cualquiera y todos los estados de enfermedad en que el TNF juega un papel, ya sea por producción de TNF mismo, o porque el TNF hace que otra citoquina sea liberada, tal como pero no limitada a IL-1 ó IL-6 Un estado de enfermedad en que IL-1 por ejemplo es un componente importante, y cuya producción o acción es exacerbada o secretada en respuesta a TNF, se considerará, por lo tanto, como un estado de enfermedad mediado por TNF Debido a que TNF-beta (también conocido como linfo toxina) tiene una homología estructural estrecha con TNF-alfa (también conocida como caquectina), y debido a que ambos inducen respuestas biológicas similares y se unen al mismo receptor celular, tanto TNF-alfa como TNF-beta son inhibidos por los compuestos de la presente invención, y por lo tanto, se

denominan aquí colectivamente "TNF", a menos que específicamente se indique otra cosa

Los inhibidores de PDE IV son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades alérgicas e inflamatorias, incluyendo asma, bronquitis crónica, dermatitis atópica, eczema atópico, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, inflamación del ojo, respuestas alérgicas en el ojo, granuloma eosinofílico, psoriasis, enfermedad de Bechet, eritematosis, nefritis púrpura anafilactoide, inflamación de las articulaciones, artritis, artritis reumatoídea y otras condiciones artríticas tales como espondilitis reumatoídea y osteoartritis, shock séptico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, daño por reperfusión en el miocardio y el cerebro, glomerulonefritis crónica, shock endotóxico y síndrome de angustia respiratoria en el adulto. Además, los inhibidores de PDE IV son útiles en el tratamiento de la diabetes insípida y las condiciones asociadas con la inhibición metabólica cerebral, tales como senilidad cerebral, demencia senil (enfermedad de Alzheimer), deterioro de la memoria asociado con la enfermedad de Parkinson, depresión y demencia por multi-infarto. Los inhibidores de PDE IV también son útiles en el tratamiento de condiciones que son aliviadas por actividad neuroprotectora, tales como paro cardíaco, ataque apoplético y claudicación intermitente. Adicionalmente, los inhibidores de PDE IV podrían tener utilidad como protectores gástricos. Una modalidad especial de los métodos terapéuticos de la presente invención es el tratamiento del asma.

Los virus contemplados para el tratamiento aquí son aquéllos que producen TNF como resultado de la infección, o

aquellos que son sensibles a inhibición, tal como por replicación disminuida, directa o indirectamente, por los inhibidores de TNF de Fórmula (1) Estos virus incluyen, pero no están limitados a HIV-1, HIV-2 y HIV-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus y el grupo Herpes de virus, tales como, pero no limitados a, Herpes zoster y Herpes simplex

Esta invención se refiere más específicamente a un método para tratar a un mamífero, afectado por un virus de inmunodeficiencia humana (HIV), que comprende administrar a este mamífero una cantidad inhibidora de TNF eficaz de un compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Los compuestos de esta invención también pueden usarse asociados con el tratamiento veterinario de animales, distintos de los seres humanos, que necesitan inhibir la producción de TNF Las enfermedades mediadas por TNF para tratamiento terapéutico o profiláctico en animales incluyen estados de enfermedad como los señalados más arriba, pero en particular infecciones virales Ejemplos de estos virus incluyen, pero no están limitados a, virus de inmunodeficiencia de felinos (FIV) u otras infecciones a retrovirus, tales como el virus de anemia infecciosa en equinos, virus de artritis caprina, virus visna, virus maedi y otros lentivirus

Los compuestos de esta invención también son útiles para tratar infecciones por parásitos, levaduras y hongos, cuando estas levaduras y hongos son sensibles a regulación por TNF o causarán la producción de TNF in vivo Un estado de enfermedad preferido para el tratamiento es la meningitis fungal

/x

Los compuestos de Fórmula (i) de preferencia están en una forma farmacéuticamente aceptable. Forma farmacéuticamente aceptable significa, entre otras cosas, un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y vehículos, y sin incluir material considerado tóxico a los niveles de dosificación normales. Un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable generalmente será de al menos 50% excluyendo los aditivos farmacéuticos normales, de preferencia 75%, de mayor preferencia 90%, y de mayor preferencia aún 95%. Cuando se usa aquí el término "farmacéuticamente aceptable", comprende materiales adecuados para el uso tanto humano como veterinario.

Un compuesto de Fórmula (i) o, cuando es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser administrado per se o, de preferencia, como una composición farmacéutica que también comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En consecuencia, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (i) o, cuando es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto activo pueden ser formulado para su administración por cualquier vía adecuada, dependiendo la vía preferida del trastorno para el cual se requiere el tratamiento, y de preferencia está en forma de dosis unitaria, o en una forma que un paciente humano pueda administrarse a sí mismo en una dosis única. Ventajosamente, la composición es adecuada para la administración oral, rectal, tópica, parenteral o a través del

tracto respiratorio Pueden diseñarse preparados para dar una liberación lenta del ingrediente activo

El término parenteral, como se usa aquí, incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intrasternales o técnicas de infusión Además del tratamiento de animales de sangre caliente, tales como ratas, ratones, caballos, vacunos, ovejas, perros, gatos, etc, los compuestos de la invención son eficaces en el tratamiento de seres humanos

Las composiciones de la invención pueden estar en la forma de tabletas, cápsulas, sachets, frascos, polvos, gránulos, pastillas, supositorios, polvos reconstituibles o preparados líquidos, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles También se contemplan las formulaciones tópicas cuando es apropiado

Con el fin de obtener consistencia en la administración, es preferible que una composición de la invención esté en la forma de una dosis unitaria Las formas de presentación en dosis unitarias para la administración oral pueden ser tabletas y cápsulas, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinil pirrolidona, rellenos, por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicerina, lubricantes para la formación de tabletas, por ejemplo estearato de magnesio, desintegrantes, por ejemplo almidón, polivinil pirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina, o agentes mojantes farmacéuticamente aceptables, tal como lauril sulfato de sodio

Las composiciones orales sólidas pueden prepararse por métodos convencionales de mezclado, llenado, formación de tabletas o similar. Operaciones repetidas de mezclado pueden usarse para distribuir el agente activo a través de toda la composición, empleando grandes cantidades de rellenos.

Por supuesto, estas operaciones son convencionales en la técnica. Las tabletas pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Los preparados orales líquidos pueden estar en la forma, por ejemplo, de emulsiones, jarabes o elixires, o pueden ser presentados como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Estos preparados líquidos pueden contener aditivos convencionales tales como agentes suspendedores, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, gelatina, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio, grasas hidrogenadas comestibles, agentes emulsificantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos tales como ésteres de glicerina, propilenglicol o alcohol etílico, preservantes, por ejemplo metil o propil p-hidroxibenzoato o ácido sórbico, y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.

Las composiciones también pueden ser presentadas adecuadamente para su administración al tracto respiratorio como un polvo para aspirar o un aerosol o una solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o

17

en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa. En este caso, las partículas del compuesto activo adecuadamente tienen diámetros de menos de 50 micrones, tal como de 0,1 a 50 micrones, de preferencia menos de 10 micrones, por ejemplo de 1 a 10 micrones, de 1 a 5 micrones, o de 2 a 5 micrones. Cuando es apropiado, pueden incluirse pequeñas cantidades de otros antiasmáticos y broncodilatadores, por ejemplo aminas simpaticomiméticas tales como isoprenalina, isoetarina, salbutamol, fenilefrina y efedrina, corticosteroides tal como prednisolona y estimulantes adrenérgicos tal como ACTH.

Para la administración parenteral, las formas fluidas de dosificación unitaria se preparan utilizando el compuesto y un vehículo estéril y, dependiendo de la concentración usada, el compuesto puede ser suspendido o disuelto en el vehículo. Cuando se preparan soluciones, el compuesto puede ser disuelto en agua para inyección y esterilizado por filtración, antes de ser envasado en una ampolla o frasco adecuado y sellado.

Ventajosamente, adyuvantes tales como un anestésico local, un preservante y agentes tamponantes, pueden disolverse en el vehículo. Para aumentar la estabilidad, la composición puede ser congelada después de ser introducida en el frasco, y el agua removida al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, excepto que el compuesto es suspendido en el vehículo en lugar de ser disuelto, y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto puede ser esterilizado por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ventajosamente, un tensoactivo o agente mojante es incluido en



la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto

Las composiciones pueden contener de 0,1% a 99% en peso, de preferencia de 10-60% en peso del material activo, dependiendo del método de administración

Los compuestos de Fórmula (i) o, si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato farmacéuticamente aceptable, también pueden ser administrados como una formulación tópica en combinación con excipientes tópicos convencionales

Las formulaciones tópicas pueden ser presentadas, por ejemplo, como ungentos, cremas o lociones, apósitos impregnados, geles, geles en barra, rocíos y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como preservantes, solventes para ayudar a la penetración de las drogas y emolientes en ungentos y cremas. Las formulaciones pueden contener vehículos convencionales compatibles, tales como bases de cremas o ungentos, y etanol o alcohol oleílico para las lociones

Las formulaciones en cremas, lociones, geles, barras, ungentos, rocíos o aerosoles que pueden usarse para los compuestos de Fórmula (i) o, si es apropiado, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo como se describe en libros de texto estándar tales como "Harry's Cosmeticology", publicado por Leonard Hill Books, "Remington's Pharmaceutical Sciences", y las Farmacopeas inglesa y norteamericana

Adecuadamente, el compuesto de Fórmula (i) o, si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

19

comprenderá de alrededor de 0,5 a 20% en peso de la formulación, favorablemente de alrededor de 1 a 10%, por ejemplo de 2 a 5%

La dosis del compuesto usada en el tratamiento de la invención variará de la manera habitual según la gravedad de los trastornos, el peso del paciente y la eficacia relativa del compuesto Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,1 a 1 000 mg, tal como de 0,5 a 200, de 0,5 a 100, ó de 0,5 a 10 mg, por ejemplo 0,5, 1, 2, 3, 4 ó 5 mg, y estas dosis unitarias pueden ser administradas más de una vez al día, por ejemplo 2, 3, 4, 5 ó 6 veces al día, pero de preferencia 1 ó 2 veces al día, de manera que la dosificación diaria total para un adulto de 70 kg está en el rango de alrededor de 0,1 a 1 000 mg, o sea en el rango de alrededor de 0,001 a 20 mg/kg/día, tal como de 0,007 a 3, de 0,007 a 1,4, de 0,007 a 0,14, ó de 0,01 a 0,5 mg/kg/día, por ejemplo 0,01, 0,02, 0,04, 0,05, 0,06, 0,08, 0,1 ó 0,2 mg/kg/día, y esta terapia puede prolongarse por un número de semanas o meses

Métodos de ensayo

Los ensayos usados para confirmar la actividad inhibidora de fosfodiesterasa IV de los compuestos de Fórmula (i) son procedimientos de ensayo estándar, como se describe en Schilling y colaboradores, Anal Biochem 216 154 (1994), Thompson y Strada, Adv Cycl Nucl Res 8 119 (1979), y Gristwood y Owen, Br J Pharmacol 87 91P (1986)

Los compuestos de Fórmula (i) han presentado, en esos ensayos, actividad a niveles consistentes con aquéllos que se cree que son útiles para tratar los estados de enfermedad relacionados con fosfodiesterasa IV

La capacidad de los compuestos de Fórmula (i) para inhibir la producción de TNF en células mononucleares de sangre periférica humana (PMBCs) se mide como sigue. Las PMBCs se preparan de sangre recién tomada o "Buffy coats" por procedimientos estándar. Las células se colocan en placas en RPMI 1640 + 1% de suero de ternero fetal, en presencia y ausencia de inhibidores. Se agrega LPS (Lipopolisacárido (endotoxina), 100 ng/ml) y los cultivos son incubados por 22 horas a 37°C en una atmósfera de 95% de aire/5% de CO₂. En los sobrenadantes se determina TNF-alfa por ELISA (Ensayo de inmunoabsorbente ligado a enzima), usando kits disponibles en el comercio.

La actividad en un modelo de pulmon de cobayo se mide usando los procedimientos descritos por Mauser y colaboradores, Am Rev Respir Dis 148 1623 (1993) y Am J Respir Crit Care Med 152 467 (1995).

El Ejemplo 6 de la patente WO-A-98/22460 tiene un IC₅₀ de 0,39 µM, en tanto que el Ejemplo 5 de la presente solicitud (representativo de la presente invención) tiene un IC₅₀ de 0,017 µM.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

Intermediario 1

2-Ciclopropil-4-metoxibenzotiazol

2-Amino-4-metoxibenzotiazol (1,5 g) fue calentado a reflujo durante 20 horas en solución de hidróxido de sodio al 60% (100 ml). Después de enfriar, la reacción fue vertida en

hielo, acidificada hasta pH 5 con solución de ácido clorhídrico 1 M y extraída con tolueno (3 x 150 ml) Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (200 ml), secados sobre sulfato de magnesio (15 g), y el solvente fue removido al vacío para dar un aceite de color verde Este fue combinado con ácido ciclopropano carboxílico (0,58 ml), 1,2-diclorobenceno (30 ml) y trimetilsilil polifosfato (3 ml), y calentado a reflujo durante 90 minutos Después de enfriar, se agregó agua (15 ml), la reacción fue alcalinizada hasta pH 8 usando solución de hidróxido de sodio 2 M, y extraída con diclorometano (3 x 70 ml) Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio (10 g) y el solvente fue removido al vacío para dar un aceite de color café Este fue purificado por cromatografía flash (eluyente 50% de acetato de etilo/heptano) para dar el compuesto del título como un aceite de color café claro (0,46 g)

TLC R_f 0,30 (30% de acetato de etilo en hexano)

El compuesto siguiente fue preparado de manera similar

Intermediario 2

4-Metoxi-2-trifluorometilbenzotiazol

Partiendo de 2-amino-4-metoxibenzotiazol (1,5 g) y ácido trifluoroacético (5,5 ml), sin 1,2-diclorobenceno La purificación por cromatografía flash (eluyente 20% de acetato de etilo/hexano) dio el compuesto del título como un aceite de color café claro (0,74 g)

TLC R_f 0,70 (50% de acetato de etilo en hexano)

Intermediario 3

2-Etil-4-metoxibenzotiazol

2-Amino-4-metoxibenzotiazol (4 g) fue calentado a reflujo durante 20 horas en solución de hidróxido de sodio al 60% (250 ml). Después de enfriar, la reacción fue vertida en hielo, acidificada hasta pH 5 con solución de ácido clorhídrico 1 M y extraída con tolueno (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (300 ml), secados sobre sulfato de magnesio (20 g), y el solvente fue removido al vacío para dar un aceite de color verde. Este fue combinado con trietil ortopropionato (19,5 ml) y calentado a 140°C por 20 horas. Después de enfriar, se agregó agua (100 ml) y la reacción fue extraída con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio (10 g) y el solvente fue removido al vacío para dar un aceite de color café. Este fue purificado por cromatografía flash (eluyente 10-20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título como un aceite de color café claro (0,46 g).

TLC R_f 0,18 (20% de acetato de etilo en hexano)

Intermediario 4

2-Bromo-4-metoxibenzotiazol

A una solución de 2-amino-4-metoxibenzotiazol (1,5 g) y bromuro de potasio (3,5 g) en ácido sulfúrico (1,25 M, 50 ml) a 0°C, se agregó nitrito de sodio (0,86 g) en un período de una hora. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y fue agitada durante 2 horas, antes de ser extraída con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados

fueron secados sobre sulfato de magnesio (5 g), y el solvente fue removido al vacío para dar un sólido blanquecino. Este fue purificado por cromatografía flash (eluyente 50% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,6 g)

TLC R_f 0,30 (20% de acetato de etilo en hexano)

Intermediario 5

7-Bromo-2-etil-4-metoxibenzotiazol

A una solución agitada de 2-etil-4-metoxibenzotiazol (2,5 g) en acetonitrilo (50 ml), se agregó N-bromosuccinimida (2,3 g). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas, antes de remover el acetonitrilo al vacío, y purificar el residuo resultante por cromatografía flash (eluyente acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (2,9 g)

TLC R_f 0,60 (50% de acetato de etilo en hexano)

Los compuestos siguientes fueron preparados de manera similar

Intermediario 6

7-Bromo-2-ciclopropil-4-metoxibenzotiazol

Partiendo de 2-ciclopropil-4-metoxibenzotiazol (0,3 g), N-bromosuccinimida (0,17 g) y acetonitrilo (30 ml). La purificación por cromatografía flash (eluyente 30% de acetato de etilo/heptano) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,24 g)

TLC R_f 0,30 (30% de acetato de etilo en heptano)

Intermediario 72,7-Dibromo-4-metoxibenzotiazol

Partiendo de 2-bromo-4-metoxibenzotiazol (1,6 g), N-bromosuccinimida (0,91 g) y acetonitrilo (100 ml) La purificación por cromatografía flash (eluyente 20% de acetato de etilo/hexano) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,8 g)

TLC R_f 0,31 (20% de acetato de etilo en heptano)

Intermediario 87-Bromo-4-metoxi-2-(morfolin-4-il)benzotiazol

Una suspensión de 2,7-dibromo-4-metoxibenzotiazol (1,8 g) y morfolina (10 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) fue calentada a 80°C por dos horas. El solvente fue removido al vacío, y el residuo fue particionado entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio (3 g) y filtrada, y el filtrado fue evaporado al vacío para dar un sólido blanquecino. Este fue purificado por recristalización en acetato de etilo/hexano, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,2 mg)

TLC R_f 0,39 (50% de acetato de etilo en hexano)

Los compuestos siguientes fueron preparados de manera similar

Intermediario 97-Bromo-4-metoxi-2-(piperidin-1-il)benzotiazol

Partiendo de 2,7-dibromo-4-metoxibenzotiazol (1,5 g), piperidina (0,8 g) y tetrahidrofurano (20 ml) La purificación por cromatografía flash (eluyente 50% de acetato de

etilo/hexano) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,5 g)

TLC R_f 0,67 (acetato de etilo)

Intermediario 10

7-Bromo-2-(4-ter-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-4-metoxi-benzotiazol

Partiendo de 2,7-dibromo-4-metoxibenzotiazol (1,25 g), t-butil-1-piperazina (1,6 g) y tetrahidrofurano (40 ml) La purificación por cromatografía flash (eluyente 40-60% de acetato de etilo/hexano) dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,5 g)

TLC R_f 0,49 (50% de acetato de etilo en hexano)

Intermediario 11

Acido 2-etil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Una mezcla de 7-bromo-2-etil-4-metoxibenzotiazol (2,96 g), acetato de paladio (II) (240 mg), bis-difenilfosfinopropano (900 mg) y trietilamina (15 ml) en tetrahidrofurano (150 ml) y agua (20 ml), fue cargada con 150 psi (1,033 MPa) de monóxido de carbono y agitada a 90°C por tres días El solvente orgánico fue removido al vacío y el residuo fue particionado entre acetato de etilo (50 ml) e hidróxido de sodio acuoso (1M, 2 x 50 ml) Los extractos acuosos fueron combinados, acidificados hasta pH 4 con ácido acético glacial, extraídos con acetato de etilo (3x50 ml) Los extractos orgánicos fueron combinados, secados sobre sulfato de magnesio (5 g), filtrados, y el filtrado fue evaporado al vacío La recristalización en acetato de etilo/hexano dio el producto deseado como un sólido blanquecino (2,2 g)

TLC R_f 0,30 (50% acetato de etilo en hexano)

Los compuestos siguientes fueron preparados de manera similar

Intermediario 12

Acido 2-ciclopropil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Partiendo de 7-bromo-2-ciclopropil-4-metoxibenzotiazol (515 mg), acetato de paladio (II) (40 mg), bis-difenilfosfinopropano (149 mg) y trietilamina (2,5 ml) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (7 ml) La tritución del residuo con éter dietílico dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (360 mg)

TLC R_f 0,49 (acetato de etilo)

Intermediario 13

Acido 2-(morfolin-4-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Partiendo de 7-bromo-2-(morfolin-4-il)-4-metoxibenzotiazol (600 mg), acetato de paladio (II) (41 mg), bis-difenilfosfinopropano (150 mg) y trietilamina (2,5 ml) en tetrahidrofurano (100 ml) y agua (10 ml) La recristalización en acetato de etilo/hexano dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (395 mg)

TLC R_f 0,12 (50% acetato de etilo en hexano)

Intermediario 14

Acido 2-(piperidin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Partiendo de 7-bromo-2-(piperidin-1-il)-4-metoxibenzotiazol (1,4 g), acetato de paladio (II) (100 mg), bis-difenilfosfinopropano (350 mg) y trietilamina (6 ml) en

tetrahidrofurano (200 ml) y agua (20 ml) La trituración del residuo con éter dietílico dio el compuesto del título como un sólido amarillo (700 mg)

TLC R_f 0,66 (acetato de etilo)

Intermediario 15

Acido 2-(4-ter-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Partiendo de 7-bromo-2-(4-ter-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-4-metoxibenzotiazol (1,5 g), acetato de paladio (II) (85 mg), bis-difenilfosfinopropano (310 mg) y trietilamina (5,3 ml) en tetrahidrofurano (60 ml) y agua (30 ml) La purificación por cromatografía en columna (eluyente 20% de acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (290 mg)

TLC R_f 0,16 (50% de acetato de etilo en hexano)

Intermediario 16

Acido 4-metoxi-2-trifluorometilbenzotiazol-7-carboxílico

4-Metoxi-2-trifluorometilbenzotiazol (1,5 g) fue disuelto en diclorometano (30 ml), enfriado a 0°C y tratado con tetracloruro de titanio (solución 1,0 M en diclorometano, 13,8 ml) Enseguida se agregó éter diclorometil metílico (0,62 ml) gota a gota y la reacción fue agitada a 0°C por 30 minutos, a temperatura ambiente por una hora y a reflujo por una hora Después de enfriar, la reacción fue vertida en hielo y fue extraída con diclorometano (2 x 100 ml) Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio (5 g) y el solvente fue removido al vacío para dar un aceite de color café

Este fue disuelto en ter-butanol (40 ml) y se agregó 2-metil-2-buteno (3,5 ml). Enseguida se agregó fosfato de sodio (4,7 g) y clorito de sodio (3,2 g), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. Se agregó agua (10 ml) y el solvente fue removido al vacío, y el residuo fue alcalinizado hasta pH 8 con hidróxido de potasio. La capa acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 30 ml), antes de ser acidificada con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 6, y extraída con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos en acetato de etilo combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio (5 g), y el solvente fue removido al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,14 g).

TLC R_f 0,55 (50% de acetato de etilo en hexano)

Intermediario 17

Ester 4-nitrofenílico del ácido 4-metoxi-2-trifluorometil-benzotiazol-7-carboxílico

Una suspensión de ácido 4-metoxi-2-trifluorometil-benzotiazol-7-carboxílico (140 mg) en diclorometano (10 ml) fue tratada con p-nitrofenol (72 mg), dimetil aminopiridina (catalítica) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida clorhidrato (150 mg). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 12 horas y la reacción fue lavada con agua (10 ml). La capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de magnesio (5 g) y evaporada al vacío. La purificación por cromatografía flash (eluyente 50% de acetato de etilo/hexano) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (150 mg).

TLC R_f 0,13 (50% de acetato de etilo en heptano)

Los compuestos siguientes fueron preparados de manera similar

Intermediario 18

Ester 4-nitrofenílico del ácido 2-ciclopropil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Partiendo de ácido 2-ciclopropil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico (270 mg), p-nitrofenol (165 mg) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida clorhidrato (228 mg) en diclorometano (35 ml) La trituración del residuo con éter dietílico dio el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (290 mg)

TLC R_f 0,60 (acetato de etilo)

Intermediario 19

Ester 4-nitrofenílico del ácido 2-(piperidin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Partiendo del ácido 2-(piperidin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico (190 mg), p-nitrofenol (100 mg) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida clorhidrato (150 mg) en diclorometano (20 ml) La purificación por cromatografía en columna (eluyente 50% de acetato de etilo en hexano) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (240 mg)

TLC R_f 0,39 (50% de acetato de etilo en hexano)

Intermediario 20

Ester 4-nitrofenílico del ácido 2-(4-ter-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Partiendo del ácido 2-(4-ter-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico (500 mg), p-nitrofenol

(190 mg) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida clorhidrato (370 mg) en diclorometano (30 ml) La purificación por cromatografía en columna (eluyente acetato de etilo) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (460 mg)

TLC R_f 0,28 (50% de acetato de etilo en hexano)

Ejemplo 1

(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)amida del ácido 2-etil-4-metoxi-benzotiazol-7-carboxílico

A una suspensión de ácido 2-etil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico (0,1 g) en diclorometano (10 ml), se agregó cloruro de oxalilo (0,08 ml) y dimetilformamida (una gota) La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas, y luego el solvente fue removido al vacío para dar un residuo sólido de color café Este fue recogido en diclorometano (30 ml) y se agregó 3,5-dimetilisoxazol-4-amina (0,05 g) seguida por trietilamina (0,15 ml), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas El solvente fue removido al vacío, y el producto fue purificado por cromatografía flash (eluyente acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,016 g)

TLC R_f 0,38 (acetato de etilo), p f 85-87°C

Los compuestos siguientes fueron preparados de manera similar

Ejemplo 2

(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)amida del ácido 4-metoxi-2-(morfolin-4-il)benzotiazol-7-carboxílico

Partiendo de ácido 4-metoxi-2-(morfolin-4-il)benzotiazol-7-carboxílico (0,13 g), cloruro de oxalilo (2,0 ml), diclorometano (10 ml) y dimetilformamida (una gota), seguido por 3,5-dimetilisoxazol-4-amina (0,05 g), trietilamina (0,1 ml) y diclorometano (10 ml) La purificación por cromatografía flash (eluyente 50% de acetato de etilo/hexano - acetato de etilo) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,066 g)

TLC R_f 0,40 (acetato de etilo), p f 326-327°C

Ejemplo 3

(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)amida del ácido 2-ciclopropil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Partiendo de ácido 2-ciclopropil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico (0,20 g), cloruro de oxalilo (0,11 ml), diclorometano (30 ml) y dimetilformamida (una gota), seguido por 3,5-dimetilisoxazol-4-amina (0,20 g), trietilamina (0,22 ml) y diclorometano (30 ml) La purificación por cromatografía flash (eluyente 50% de acetato de etilo/heptano) dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,067 g)

TLC R_f 0,33 (acetato de etilo), p f 196-197°C

Ejemplo 4

(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)amida del ácido 4-metoxi-2-(piperidín-1-il)benzotiazol-7-carboxílico

Partiendo de ácido 4-metoxi-2-(piperidín-1-il)benzotiazol-7-carboxílico (0,24 g), cloruro de oxalilo (2,0 ml), diclorometano (20 ml) y dimetilformamida (una gota), seguido por 3,5-dimetilisoxazol-4-amina (0,10 g), trietilamina

(0,25 ml) y diclorometano (20 ml) La purificación por cromatografía flash (eluyente 5% de metanol en diclorometano) dio el compuesto del título como un sólido blanco (29 mg)
TLC R_f 0,49 (acetato de etilo), MS encontrado $M+1$ 387

Ejemplo 5

(2-Metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 2-etil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Partiendo de ácido 2-etil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico (0,2 g), cloruro de oxalilo (0,15 ml), diclorometano (20 ml) y dimetilformamida (una gota), seguido por 2-metil-2H-pirazol-3-ilamina (0,17 g), trietilamina (0,24 ml) y diclorometano (40 ml) La purificación por cromatografía flash (eluyente 10% de metanol/diclorometano) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,08 g)
TLC R_f 0,52 (10% de metanol en diclorometano), p f 185-186°C

Ejemplo 6

(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)amida del ácido 2-(4-ter-butoxycarbonilpiperazin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Partiendo de ácido 2-(4-ter-butoxycarbonilpiperazin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico (0,11 g), cloruro de oxalilo (0,06 ml), diclorometano (10 ml) y dimetilformamida (una gota), seguido por 3,5-dimetilisoxazol-4-amina (70 mg), trietilamina (0,08 ml) y diclorometano (10 ml) La purificación por cromatografía flash (eluyente 75% de acetato de etilo en hexano) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (29 mg)

TLC R_f 0,51 (acetato de etilo), p f 231-233°C

Ejemplo 7(4-Ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 2-etil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

A una suspensión de ácido 2-etil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico (0,1 g) en diclorometano (10 ml), se agregó cloruro de oxalilo (1,0 ml) y dimetilformamida (una gota). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas, y luego el solvente fue removido al vacío para dar un residuo sólido de color café. 5-Amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (0,1 g) fue recogido en diclorometano (10 ml) y se agregó hexametildisililamina de sodio (1,0 M en tetrahidrofurano, 0,84 ml). Después de 5 minutos, se agregó el cloruro ácido y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. El solvente fue removido al vacío, y el producto fue purificado por cromatografía flash (eluyente 50% de acetato de etilo/ hexano - 75% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,088 g).

TLC R_f 0,13 (50% de acetato de etilo/hexano), p f 190-191°C

El compuesto siguiente fue preparado de manera similar

Ejemplo 8(4-Ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 4-metoxi-2-(morfolin-4-il)benzotiazol-7-carboxílico

Partiendo de ácido 4-metoxi-2-(morfolin-4-il)benzotiazol-7-carboxílico (0,13 g), cloruro de oxalilo (0,10 ml), diclorometano (10 ml) y dimetilformamida (una gota), seguido por 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (0,11 g),

hexametildisililamina de sodio (1,0 M en tetrahidrofurano, 0,88 ml) y diclorometano (10 ml) La purificación por cromatografía flash (eluyente acetato de etilo) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,02 g)

TLC R_f 0,45 (acetato de etilo), p f 299-300°C

Ejemplo 9

(4-Ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 4-metoxi-2-trifluorometilbenzotiazol-7-carboxílico

Una solución de 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (93 mg) en dimetilformamida (10 ml) fue tratada con una solución de hexametildisilazida de sodio en tetrahidrofurano (0,76 ml, 1,0 M) Después de tres minutos, la mezcla fue tratada con éster 4-nitrofenílico del ácido 4-metoxi-2-trifluorometilbenzotiazol-7-carboxílico (150 mg), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas El solvente fue removido al vacío La purificación por cromatografía flash (eluyente acetato de etilo) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (50 mg)

TLC R_f 0,48 (acetato de etilo), MS encontrado M+1 382

Los compuestos siguientes fueron preparados de manera similar

Ejemplo 10

(4-Ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 2-ciclopropil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Partiendo de 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (90 mg) en dimetilformamida (30 ml), hexametildisilazida de sodio en tetrahidrofurano (1,08 ml, 1,0 M) y éster 4-

nitrofenílico del ácido 2-ciclopropil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico (200 mg) La purificación por cromatografía flash (eluyente 10% de metanol en diclorometano) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (95 mg)

TLC R_f 0,30 (10% de metanol en diclorometano), p f 259-260°C

Ejemplo 11

(4-Ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 4-metoxi-2-(piperidin-1-il)benzotiazol-7-carboxílico

Partiendo de 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (125 mg) en dimetilformamida (10 ml), hexametildisilazida de sodio en tetrahidrofurano (1,1 ml, 1,0 M) y éster 4-nitrofenílico del ácido 4-metoxi-2-(piperidin-1-il)benzotiazol-7-carboxílico (210 mg) La purificación por cromatografía flash (eluyente 5% de metanol en diclorometano), seguida por trituration con acetato de etilo, dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (152 mg)

TLC R_f 0,48 (acetato de etilo), p f 290-291°C

Ejemplo 12

(4-Ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 2-(4-ter-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Partiendo de 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (119 mg) en dimetilformamida (10 ml), hexametildisilazida de sodio en tetrahidrofurano (0,97 ml, 1,0 M) y éster 4-nitrofenílico del ácido 2-(4-ter-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico (250 mg) La purificación por cromatografía flash (eluyente 5% de metanol en diclorometano),

seguida por trituration con éter dietílico, dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (260 mg)

TLC R_f 0,48 (acetato de etilo), p f 231-232°C

Ejemplo 13

(4-Ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 4-metoxi-2-(piperazin-1-il)benzotiazol-7-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

Una solución de (4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 2-(4-ter-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico (260 mg) y diclorometano (10 ml), fue tratada con ácido trifluoroacético, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por una hora. El solvente fue removido al vacío y el residuo fue triturado con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (285 mg)

TLC R_f 0,09 (10% de metanol en diclorometano), p f 242-244°C

El compuesto siguiente fue preparado de manera similar

Ejemplo 14

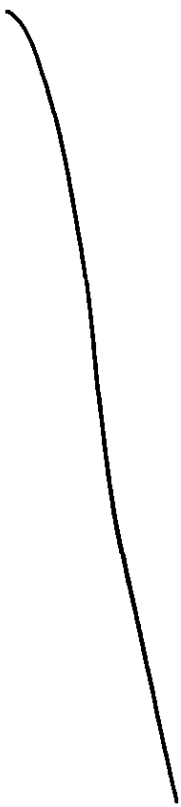
(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)amida del ácido 4-metoxi-2-(piperazin-1-il)benzotiazol-7-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

Partiendo de (3,5-dimetilisoxazol-4-il)amida del ácido 2-(4-ter-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico (0,24 g), ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (20 ml). La trituration con éter dietílico dio el compuesto del título como un sólido blanco (2 mg)

TLC R_f 0,01 (10% de metanol en diclorometano)

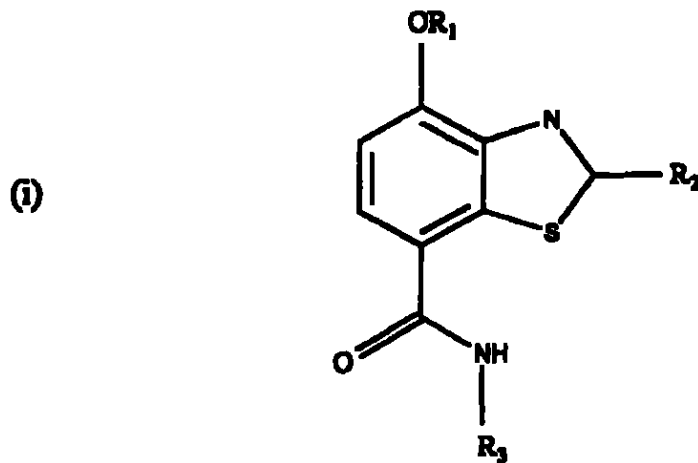
Ejemplo 15(4-Ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 4-metoxi-2-(4-metilpiperazín-1-il)benzotiazol-7-carboxílico

Una suspensión de (4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 4-metoxi-2-(piperazín-1-il)benzotiazol-7-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético, (275 mg) en acetonitrilo (20 ml), fue tratada con formaldehído (0,44 ml, solución acuosa al 37%), cianoborohidruro de sodio (102 mg) y ácido acético (0,3 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 12 horas. El solvente fue evaporado al vacío y el residuo fue particionado entre hidróxido de sodio acuoso (10 ml, 1 M) y diclorometano (100 ml). La capa acuosa fue separada, fue neutralizada con ácido acético, y extraída con metanol al 2% en diclorometano (2 x 75 ml). Los extractos fueron combinados, secados sobre sulfato de magnesio (5 g) y filtrados, y el filtrado fue evaporado al vacío. La purificación por cromatografía en columna (eluyente 5% de metanol en diclorometano), seguida por trituración con éter dietílico, dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (40 mg). TLC R_f 0,14 (10% de metanol en diclorometano), p f 249-251°C



REIVINDICACIONES

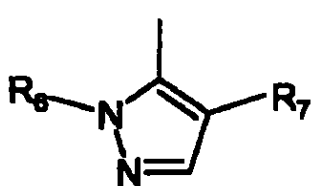
1 Un compuesto CARACTERIZADO porque tiene la fórmula



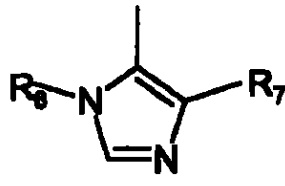
donde R_1 es C_{3-6} cicloalquilo, o C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,

R_2 es C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, CF_3 , CH_2CF_3 , C_2F_5 ó NR_4R_5 ,

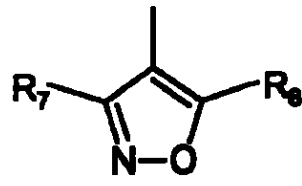
R_3 es un grupo pirazol, imidazol o isoxazol de fórmula parcial (A), (B) ó (C)



(A)



(B)



(C)

NR_4R_5 es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno,

R_6 es C_{1-3} alquilo, y

R_7 y R_8 , que son iguales o diferentes, son cada uno H, C_{1-3} alquilo, halógeno, CF_3 ó CN, siempre que ambos no sean H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R_3 es un grupo pirazol o isoxazol

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque R_3 es un grupo pirazol, R_6 es CH_3 , y R_7 es CN, CH_3 ó CF_3

4 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque R_3 es un grupo isoxazol, y R_7 y R_8 se seleccionan independientemente entre CH_3 , CF_3 y CN

5 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque R_1 es alquilo opcionalmente sustituido con F, y R_2 es alquilo, cicloalquilo, CF_3 ó NR_4R_5

6 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADO porque R_1 es CH_3 ó CHF_2

7 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, CARACTERIZADO porque R_2 es CF_3 , etilo o ciclopropilo

8 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque se selecciona entre

(3,5-dimetilisoxazol-4-il)amida del ácido 2-etil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico,

(3,5-dimetilisoxazol-4-il)amida del ácido 4-metoxi-2-(morfolin-4-il)benzotiazol-7-carboxílico,

(3,5-dimetilisoxazol-4-il)amida del ácido 2-ciclopropil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico,

(3,5-dimetilisoxazol-4-il)amida del ácido 4-metoxi-2-(piperidin-1-il)benzotiazol-7-carboxílico,

(2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 2-etil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico,

(3,5-dimetilisoxazol-4-il)amida del ácido 2-(4-terbutoxicarbonilpiperazin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico,

(4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 2-etil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico,

(4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 4-metoxi-2-(morfolin-4-il)benzotiazol-7-carboxílico,

(4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 4-metoxi-2-(piperidin-1-il)benzotiazol-7-carboxílico,

(4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 2-(4-terbutoxicarbonilpiperazin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico,

(4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 4-metoxi-2-(piperazin-1-il)benzotiazol-7-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético,

(3,5-dimetilisoxazol-4-il)amida del ácido 4-metoxi-2-(piperazin-1-il)benzotiazol-7-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético y

(4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzotiazol-7-carboxílico

9 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque se selecciona entre

(4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 4-metoxi-2-trifluorometilbenzotiazol-7-carboxílico y

(4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 2-ciclopropil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

10 Una composición para uso en terapia, CARACTERIZADA porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un vehículo o diluyente farmacépticamente aceptable

11 Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO porque sirve para la preparación de un medicamento para el uso en el tratamiento de un estado de enfermedad que es capaz de ser modulado por inhibición de fosfodiesterasa IV o factor de necrosis tumoral, o que es una condición patológica asociada con una función de fosfodiesterasa IV, acumulación de eosinófilos o una función del eosinófilo

12 El uso de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO porque el estado de enfermedad es una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmune

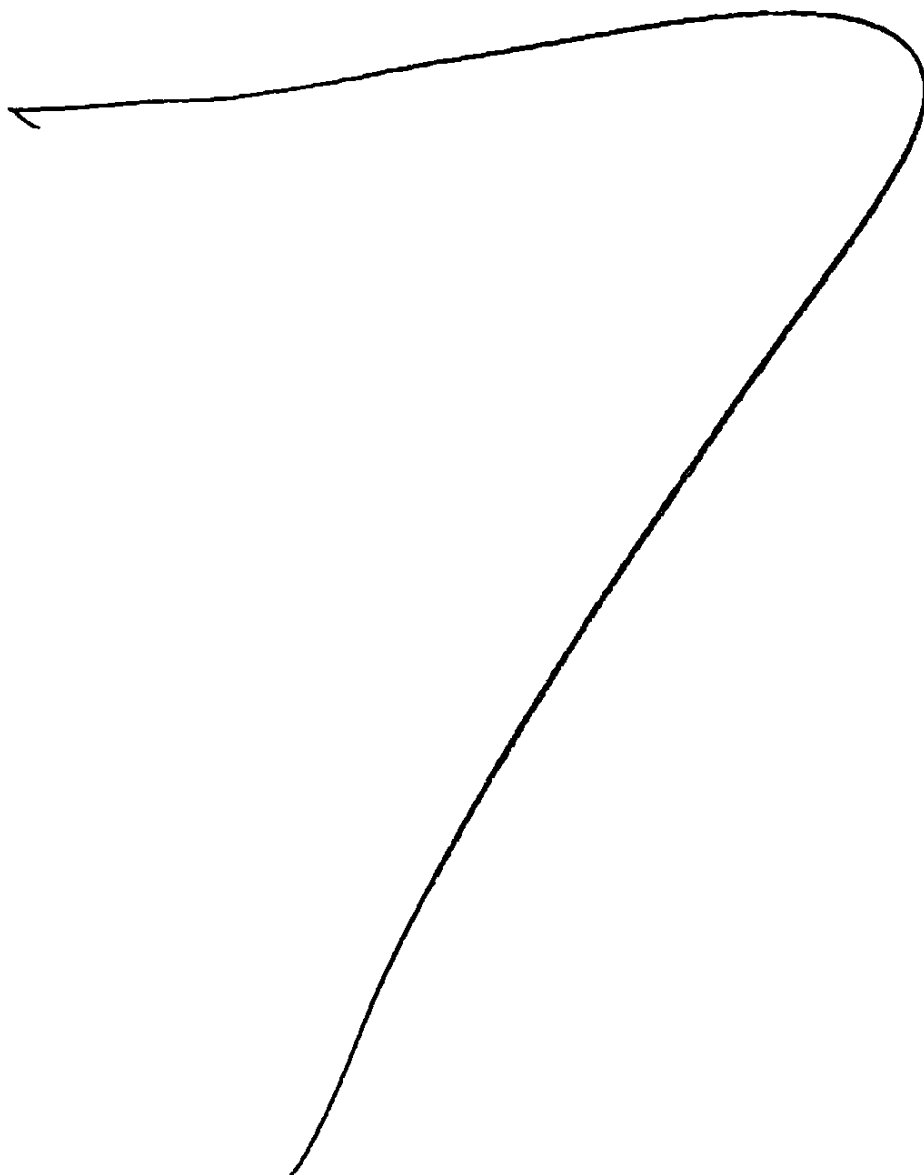
13 El uso de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO porque el estado de enfermedad se selecciona entre asma, bronquitis crónica, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, dermatitis atópica, rinitis alérgica, psoriasis, artritis, artritis reumatoidea, inflamación de las articulaciones, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, eczema atópico, ataque apoplético, enfermedad de reabsorción ósea, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria del intestino

14 El uso de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO porque el estado de enfermedad se selecciona entre urticaria, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, inflamación del ojo, respuestas alérgicas en el ojo, granuloma eosinofílico, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, síndrome de angustia respiratoria en el adulto, diabetes insípida, queratosis, senilidad cerebral, demencia por multi-infarto, demencia senil, deterioro de la memoria asociado con la enfermedad de Parkinson, depresión, paro cardíaco, claudicación intermitente, espondilitis reumatoidea, osteoartritis, sepsis, shock séptico, shock endotóxico, sepsis gram negativa síndrome de shock tóxico, síndrome de angustia respiratoria aguda, malaria cerebral, silicosis, sarcoidosis pulmonar, daño por reperfusión, reacción de injerto versus huésped, rechazo al aloinjerto, fiebre o mialgia relacionada con infección, malaria, HIV, SIDA, ARC, caquexia, formación de queloides, formación de tejido de cicatriz, piresis, lupus sistémico e ítematoso, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Bechet, nefritis purpura anafilactoide, glomerulonefritis crónica, leucemia, disquinesia

tardia, infección por levaduras u hongos, condiciones que requieren protección gástrica, y enfermedad inflamatoria neurogénica asociada con irritación y dolor

15 El uso de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO porque el estado de enfermedad es asma

16 El uso de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO porque el estado de enfermedad es enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas o bronquitis crónica

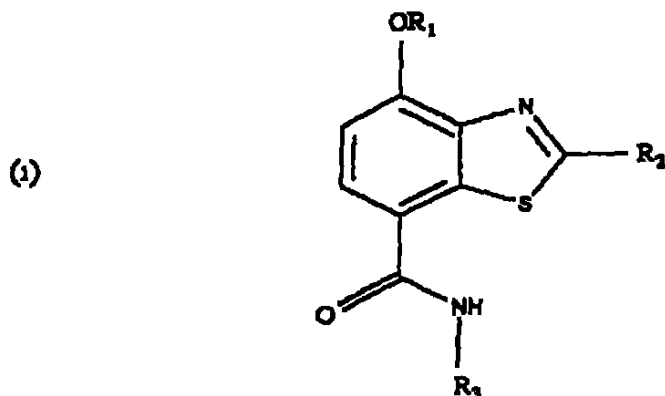


XX

802 530

RESUMEN

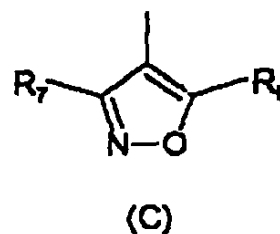
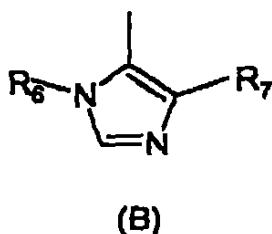
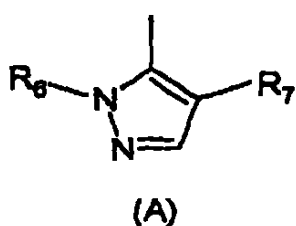
Compuestos que son inhibidores de la fosfodiesterasa y tienen utilidad terapéutica, tienen la Fórmula (1)



donde R_1 es C_{3-6} cicloalquilo, o C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor

R_2 es C_{1-6} alquilo C_{3-6} cicloalquilo, CF_3 , (H_2CF_3) , C_2F_5 ó NR_4R_5 ,

R_3 es un grupo pirazol, imidazol o isoxazol de fórmula parcial (A), (B) ó (C)



NR_4R_5 es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno,

R_6 es C_{1-3} alquilo, y

✓

R_7 y R_8 , que son iguales o diferentes, son cada uno H, C_{1-3} alquilo, halógeno, CF_3 ó CN siempre que ambos no sean H, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

Título

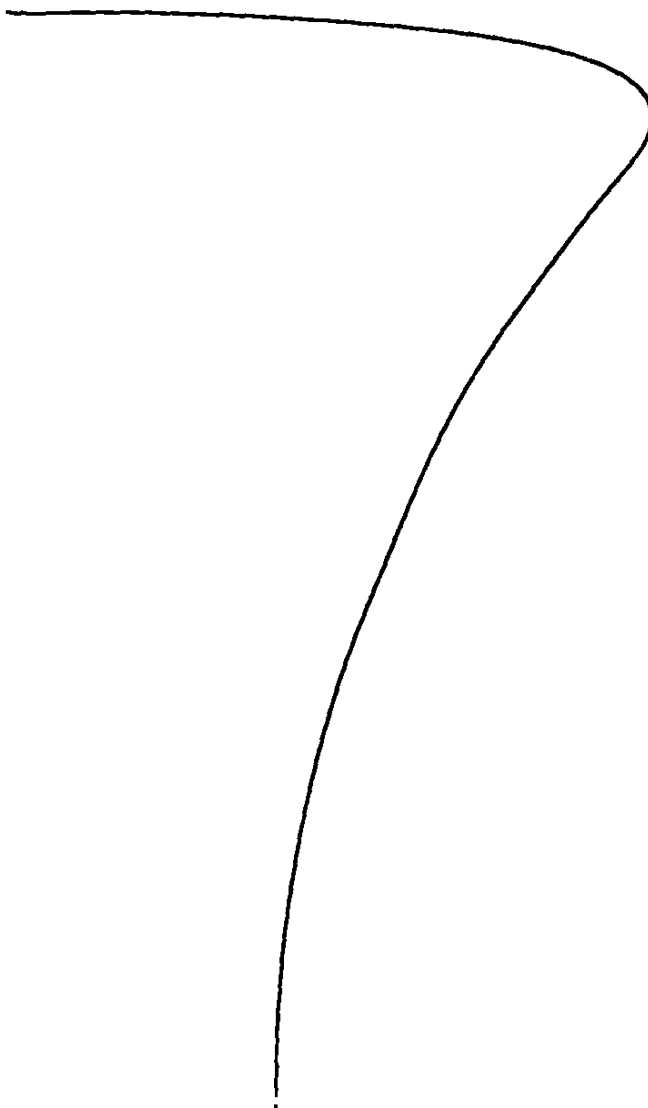
Nuevos compuestos heterocíclicos inhibidores de la fosfodiesterasa IV y su formulación y uso como productos farmacéuticos

NOTAS

On page 5, we understand the first formula on the upper left hand side is formula "(vi)" rather than "(iii)", and in formula (ix) on the right hand side, " R_2 " should be "Br" We have made these corrections in the translation

On page 8 line 26, we believe "glycine" should be changed to "glycerine"

On page 13, lines 2 9 and 14 should it be "N-bromo succinamide" or rather "N-bromosuccinimide"?





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1P 7FB
TELEPHONE 020-7637 9883 TELEFAX 020-7637 5604
E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

11676
7013

X6

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

CERTIFICA

Que, **ADRIAN PIERS HORWOOD-SMART**, Notario Publico de Cambridge, Inglaterra, Gran Bretaña, autenticó la firma del documento precedente y su firma se encuentra certificada por **A BECKWITH**, Oficial del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que a su vez se encuentra registrada en este Consulado General

Que, **DARWIN DISCOVERY LIMITED**, es una Sociedad constituida, organizada y existente en Cambridge, Inglaterra, Gran Bretaña, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de este país

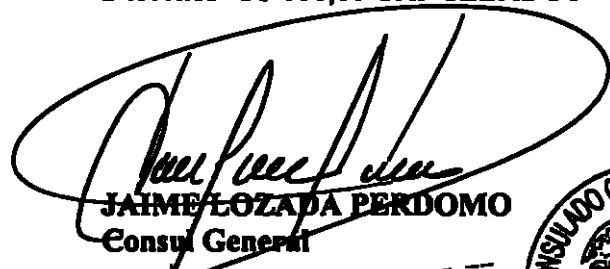
Que, **ROBERT CHARLES JACKSON**, en su calidad de Director de la mencionada Sociedad, debidamente autorizado otorga el Documento precedente y su firma se encuentra legalizada por **ADRIAN PIERS HORWOOD-SMART**, Notario Público de Cambridge, Inglaterra, Gran Bretaña

El Consul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento

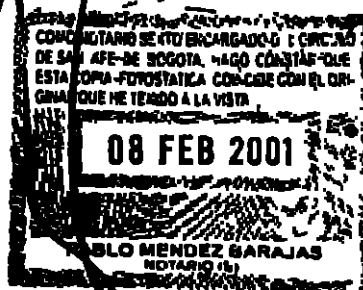
Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los ocho (08) días del mes de Febrero de dos mil (2000)

Certificación No 02 /0153

Derechos US\$ 106,00 CANCELADOS


JAIME LOZADA PERDOMO
Consul General

IH



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 FEB 17 A 8 31

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

017041

RECEPTADO
DESPACHADO
SIN O

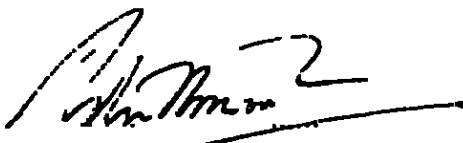
ENCARGADO DEL CIRCULO
DE SANTIAGO DE LOS CABALLEROS, HAGO CONSTAR QUE
LA ESCRITURA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE ESTUVO A LA VISTA
08-FEB 2001
PABLO MENDEZ BARAJAS
PABLO MENDEZ BARAJAS

✓ 7

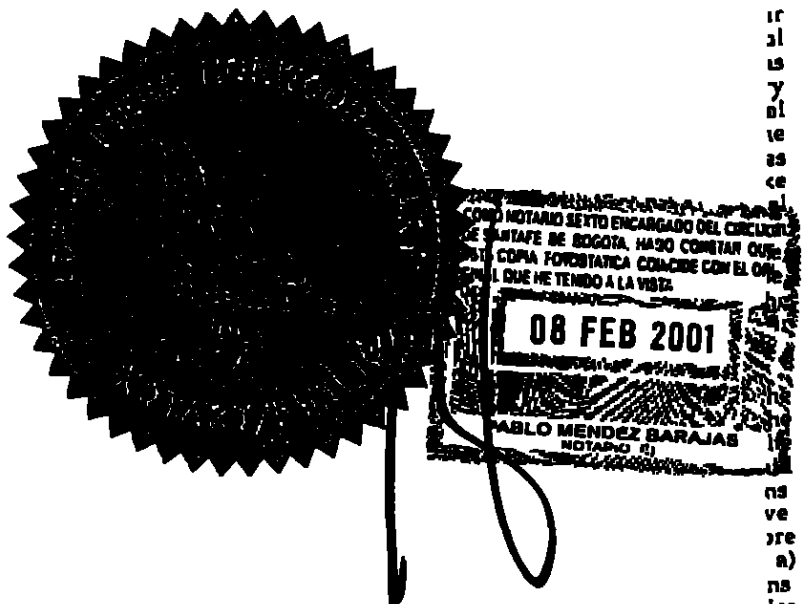
TO ALL TO WHOM these presents shall come I ADRIAN PIERS HORWOOD-SMART of the
City of Cambridge England Notary Public duly admitted and sworn DO HEREBY CERTIFY as
follows -

- 1 THAT on the day of the date hereof appeared personally before me ROBERT
CHARLES JACKSON known to me to be a Director of Darwin Discovery Limited of
Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 4WE
- 2 THAT the signature "R C Jackson" appearing at the foot of the document hereunto
annexed given on behalf of the said Darwin Discovery Limited is in the own true and
proper handwriting of the said Robert Charles Jackson such signature having been
made by him this day in my presence
- 3 THAT the said Darwin Discovery Limited is a company duly constituted and in existence
in accordance with the laws of England and Wales and that the purposes for which the
attached Power of Attorney is given are in actual exercise of its company purposes
- 4 THAT the said Robert Charles Jackson has authority to sign documents of this nature
on behalf of the said Darwin Discovery Limited

IN FAITH AND TESTIMONY whereof I the said Notary have subscribed my name and set and
affixed my seal of office at Cambridge aforesaid this Fifth day of January Two Thousand



Adrian Piers Horwood-Smart
Notary Public
Merlin Place
Milton Road
Cambridge
England





COLOMBIA

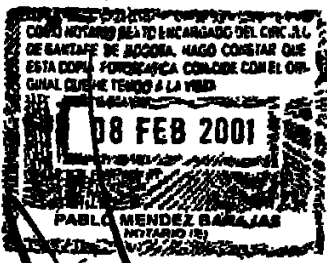
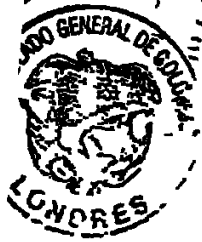
53-02

A DE FE DE
LUTHER

FUNCIONES

MISERIO RELACIONES
S SON LOS **EXTRINSECA**
US ACTOS

PAGADO IMPUESTO
DE TIMBRE





UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

NO SE ASUME
PLA SADILIDAD DEL TEXTO
2000 FEB 17 8:31
Jefe de Legalizaciones
2000

No D 580357

This document bears the signature/seal of

A P MORWOOD-SMART

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
617142
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESFEMO
ASTUCION 5 INJ 2001

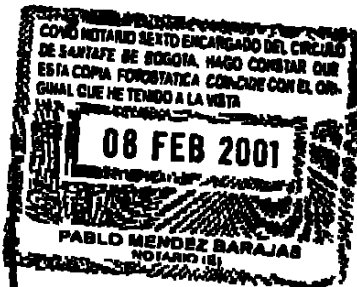


Notary Public

A BECKWITH

Alan Beckwith

For Her Majesty's Principal Secretary of State
for Foreign and Commonwealth Affairs





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
LONDRES

AUTENTICACION N° 0153-02

EL CONSUL DE COLOMBIA DE FE DE
QUE A. BEKKWEH

EJERCE EN LA FECHA LAS FUNCIONES
DE FUNCIONARIO MINISTERIO RELACIONES

Y QUE SU FE EXTRINSECA
QUE ACOSTUMBRADO SUS ACTOS

OFICIALES

LONDRES 09 FEB 2000

DERECHOS US\$ 2.00

PAGADO IMPUESTO
DE TIMBRE


JAIME LOZADA PERDOMO
Consul General de Colombia



REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
DARWIN DISCOVERY LIMITED

of/domiciliado (s) en Milton Road, Cambridge
CB4 4WE, UNITED KINGDOM

por el presente ratificamos la solicitud de patente
No. 99.069.730

presentada por EMILIO FERRERO

como agente oficioso ante la Superintendencia de
Industria y Comercio

en Bogotá, Colombia

el 4 de noviembre de 1999

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos. a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos, b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad,

hereby ratify the patent application
No. 99.069.730

filed without a Power of Attorney by EMILIO FERRERO

before the Superintendency of Industry and
Commerce

in Bogotá, Colombia

on November 4, 1999

and do hereby appoint **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929, **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831, **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555 and **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant (grant) power of attorney in favor of the above-named attorneys to obtain the protection of my (our) industrial property rights against the unfair competition, and we (we) authorize the said attorneys to represent (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those of administrative, contencioso-administrative and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents of invention, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denomination of origin, its renewal, assignment change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights, b) Actions of

A la vuelta →

Over →

medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, reudir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos

unfair competition, protection to the consumer observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights, actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney

Given and signed this/Dado y firmado hoy 5 January 2000

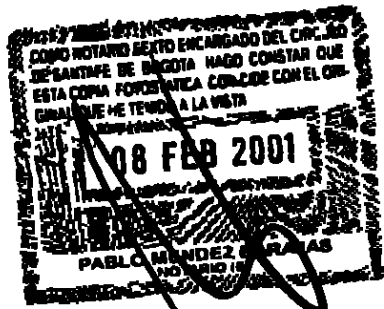
In/en Cambridge, England

R. B. Jackson
Signature Firma

DIRECTOR, DARWIN DISCOVERY LTD

NOTE TO GRANTORS Consular legalization is necessary with consular certificate as to legal present existence of the companies, the actual exercise of their company purposes and that the representative (s) who grant this document is (are) empowered to do so To this effect please present to the Consul the appropriate documentation

LEGALIZATION



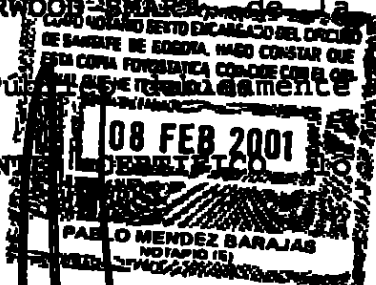
NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA Según los artículos 65 del C de P C y 480 del C de Co , si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante

50

TRADUCCIÓN OFICIAL No 13 02/00 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia por Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de representación, ratificación y poder escrito en inglés y español, otorgado por DARWIN DISCOVERY LIMITED, sociedad domiciliada en Milton Road, Cambridge CB 4 4WE, United Kingdom, por la cual ratifica la solicitud de patente No 99 069 730 presentada por el Dr Emilio FERRERO ante la Superintendencia de Industria y Comercio de Bogotá el 4 de noviembre de 1999 y además otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER) Dado y firmado el 5 de enero del 2000, en Cambridge, Inglaterra (Firma ilegible), Director, Darwin Discovery Ltd

A quien corresponda Yo, ADRIAN PIERS HORWOOD SMITH, de la ciudad de Cambridge, Inglaterra, 'Notario Público' legalmente admitido y juramentado, POR EL PRESENTE, CERTIFICO lo siguiente



QUE en esta fecha compareció, personalmente ante mí ROBERT CHARLES JACKSON, conocido por mí como el Director de Darwin Discovery Limited de Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 4WE

QUE la firma "R C Jackson" que aparece al pié del documento adjunto otorgado a nombre de dicha Darwin Discovery Limited se

es la escritura genuina de dicho Robert Charles Jackson, y fue
impuesta por él hoy en mi presencia

QUE dicha Darwin Discovery Limited es una compañía debidamente
constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra
y Gales y que el propósito para el cual se otorga el Poder
adjunto es en ejercicio del objeto de la compañía

QUE dicho Robert Charles Jackson está debidamente autorizado
para firmar documentos de esta naturaleza a nombre de Darwin
Discovery Limited

EN FE DE LO CUAL, yo, dicho Notario, he firmado e impuesto el
sello de mi cargo en Cambridge hoy 5 de enero del 2000

(Firma ilegible)

Adrian Piers Horwood-Smart, Notario Público Merlin Place,
Milton Road, Cambridge, Inglaterra (Sello de oblea ilegible)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

Fecha 8 de febrero del 2000

No D 580357

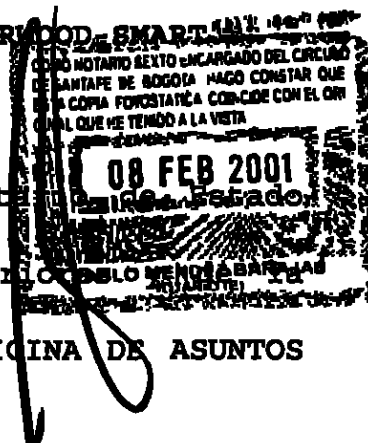
Este documento lleva la firma/Sello de A P HORWOOD-SMART

Actuando en su capacidad de NOTARIO PÚBLICO

(Firma ilegible) A BECKWITH, por el Secretario

Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores

Comunidad (Sello en tinta y en relieve) OFICINA DE ASUNTOS
EXTERIORES Y DE LA COMUNIDAD



(Al dorso en español) Certificación de la firma que antecede
expedida por el Consulado General de Colombia en Londres el

día XX de febrero del 2000, bajo el No 0153-02 Firmado por
JAIME LOZADA PERDOMO, Cónsul General de Colombia Pagados
derechos consulares Sello consular en tinta

(En español) Certificación de la firma de las firmas que
antecedan, de la existencia legal de DARWIN DISCOVERY LIMITED
y de la capacidad legal de R C Jackson para otorgar poder
Expedida por el Consulado General de Colombia en Londres el 8
de febrero del 2000, bajo el No 02/0153 Firmada por JAIME
LOZADA PERDOMO, Cónsul General de Colombia Pagados derechos
consulares Sello consular en tinta

Legalización de la firma que antecede expedida por el
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No 017042
del 17 de febrero del 2000, firmado por el Jefe de
Legalizaciones

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta
oficina para su confrontación

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
FEB 18 A 1456
FEB 17
Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA
COLO 11688801-002-1

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
018220
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Maria Elvira Martelo
TRADUCCION No 130260
Maria Elvira Martelo
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia
COM NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCUITO
DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE
ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
08 FEB 2001
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO III

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE LA FIDUCIA, HAGO CONSTAR QUE

Pablo Menéndez Barajas

COINCIDE CON LA FIRMA DEL SEÑOR LA POH
F. 1. 1. 1. EN ESTA NOT. FIA
SANTA FE DE BOGOTÁ 18 FEB 2000



folio 56, 57 y 58
para publicación

Se retiraron folios 53, 54 y 55
Tarjetas 23-23-01



INVESTOR IN PEOPLE

59
53

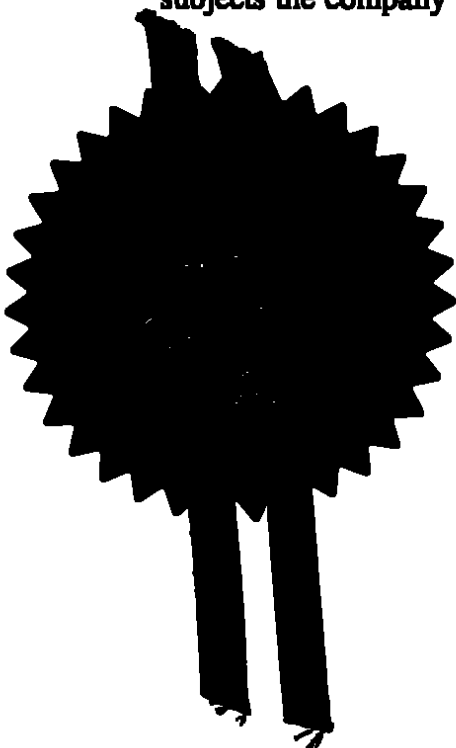
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p l c , plc, P L C or PLC

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules



Signed *Andrew Gray*

Dated 16 January 2001

An Executive Agency of the Department of Trade and Industry

Patents Form 1/77

Patents Act 1977
(Rule 10)

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory booklet from the Patent Office to help you fill in this form)

The
Patent
Office



14FEB00 ES12912-1 D02890
PO1/7700 0.0-0003254 0

54
177
60

The Patent Office
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP9 1XH

1	Your reference	REP06324GB		
2	Patent application number (The Patent Office will fill in this part)	0003254.0 ✓		
3	Full name address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)	Darwin Discovery Limited Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 4WE Patents ADP number (if you know it) 74240 54001 If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation United Kingdom		
4	Title of the invention	HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR THERAPEUTIC USE		
5	Name of your agent (if you have one)	Gill Jennings & Every		
	"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)	Broadgate House 7 Eldon Street London EC2M 7LH Patents ADP number (if you know it) 745002 ✓		
6	If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it)	Date of filing (day / month / year)
7	If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application		Date of filing (day / month / year)
8	Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (Answer Yes if: a) any applicant named in part 3 is not an inventor or b) there is an inventor who is not named as an applicant, or c) any named applicant is a corporate body. See note (d))	YES		

Patents Form 1/77

- 9 Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form

Description 20

Claim(s) 3

Abstract

Drawing(s)



10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (Patents Form 7/77)

Request for preliminary examination and search (Patents Form 9/77)

Request for substantive examination (Patents Form 10/77)

Any other documents (please specify)

NO

- 11 For the applicant
Gill Jennings & Every

I/We request the grant of a patent on the basis of this application.

Signature

Date

11 February 2000

- 12 Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

PERRY, Robert Edward

020 7377 1377

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0845 500505.
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.
- If you have answered 'Yes' Patents Form 7/77 will need to be filed.
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.
- For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

Patents Form 1/77

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR THERAPEUTIC USE

Field of the Invention

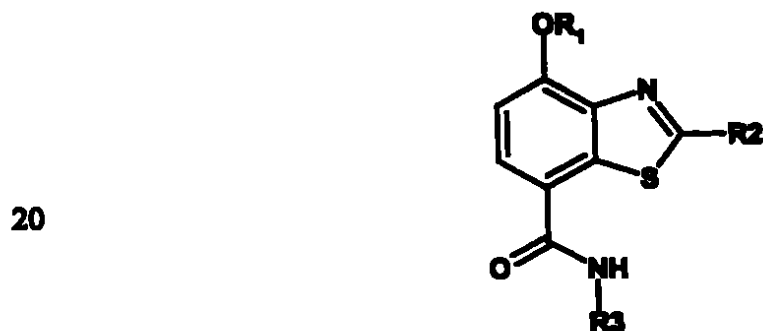
The present invention relates to novel heterocyclic compounds and to their formulation and use as pharmaceuticals.

5 Background of the Invention

The modes of action of phosphodiesterases and also tumour necrosis factors (TNF), and the therapeutic utilities of inhibitors thereof, are described in WO-A-97/44036 and US Patent No 5804588, the contents of which are incorporated herein by reference. WO-A-98/22460 and US Patent Application No 09/422,473, filed Nov 17, 1997,
10 disclose benzothiazoles that also have such activity

Summary of the invention

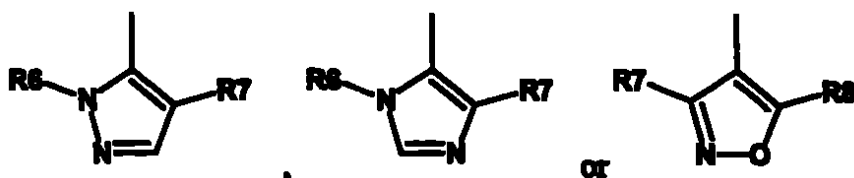
This invention provides novel compounds having therapeutic utility, in particular for the treatment of disease states associated with proteins which mediate cellular activity, for example by inhibiting TNF and/or PDE IV. According to the invention, the compounds
15 are of formula (I)



wherein R₁ is lower alkyl optionally substituted with one or more fluorines,

25 R₂ is alkyl, cycloalkyl, CF₃, or NR₄R₅,

R₃ is



NR_4R_5 is a nitrogen-containing heterocyclic ring, such as morpholine, pyrrolidine, piperidine, N-methylpiperazine or azetidine;

R_6 is lower alkyl, and

- R_7 and R_8 , which may be the same or different, are each H, lower alkyl, halogen,
 5 CF_3 or CN , provided both are not H simultaneously,
 or a pharmaceutically-acceptable salt thereof

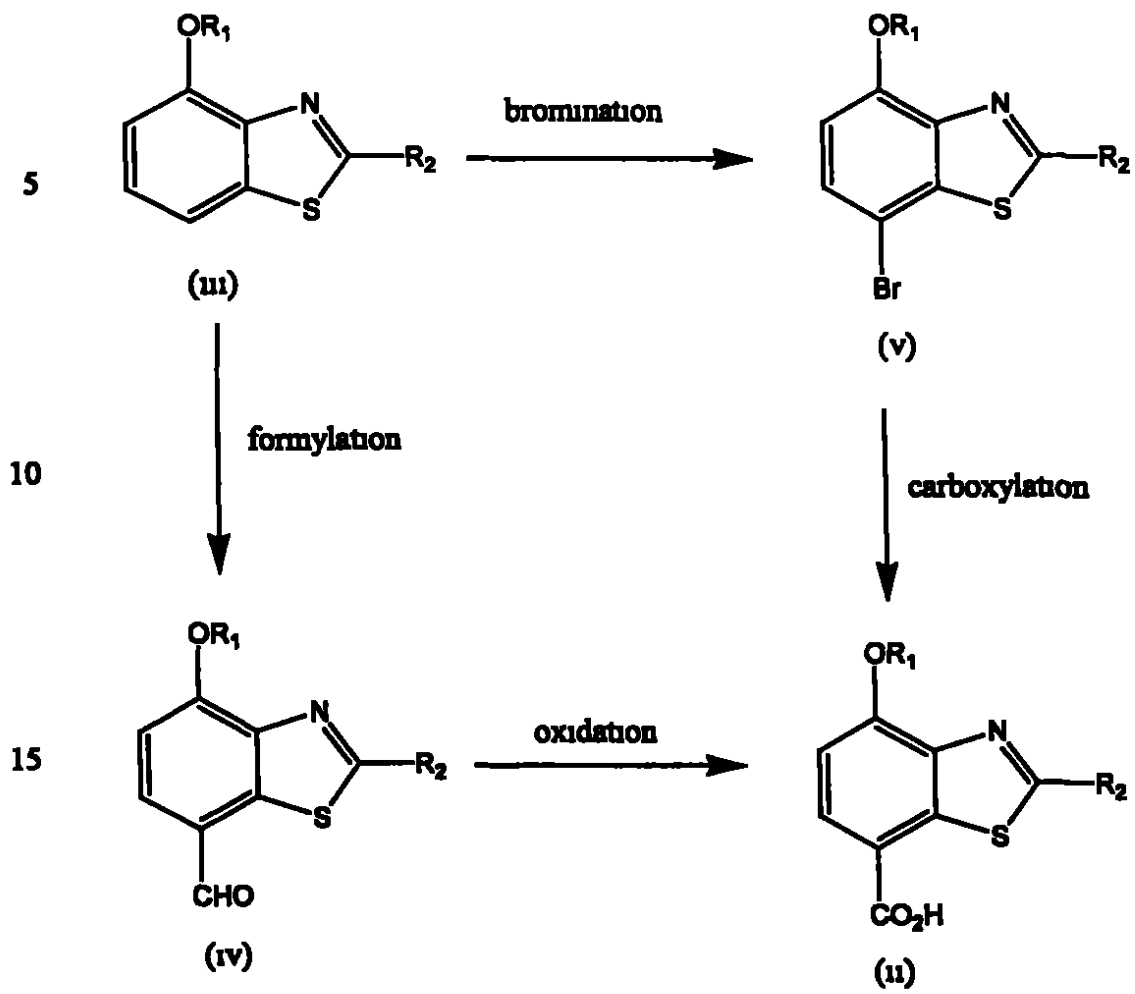
In summary, the compounds of the invention represent a selection within the scope of WO-A-98/22460. The novel compounds have superior potency.

- This invention provides also a method for mediating or inhibiting the enzymatic
 10 activity or catalytic activity of PDE IV in a mammal in need thereof and for inhibiting the
 production of TNF in a mammal in need thereof, which comprises administering to said
 mammal an effective amount of a compound of Formula (i) or a pharmaceutically-
 acceptable salt thereof.

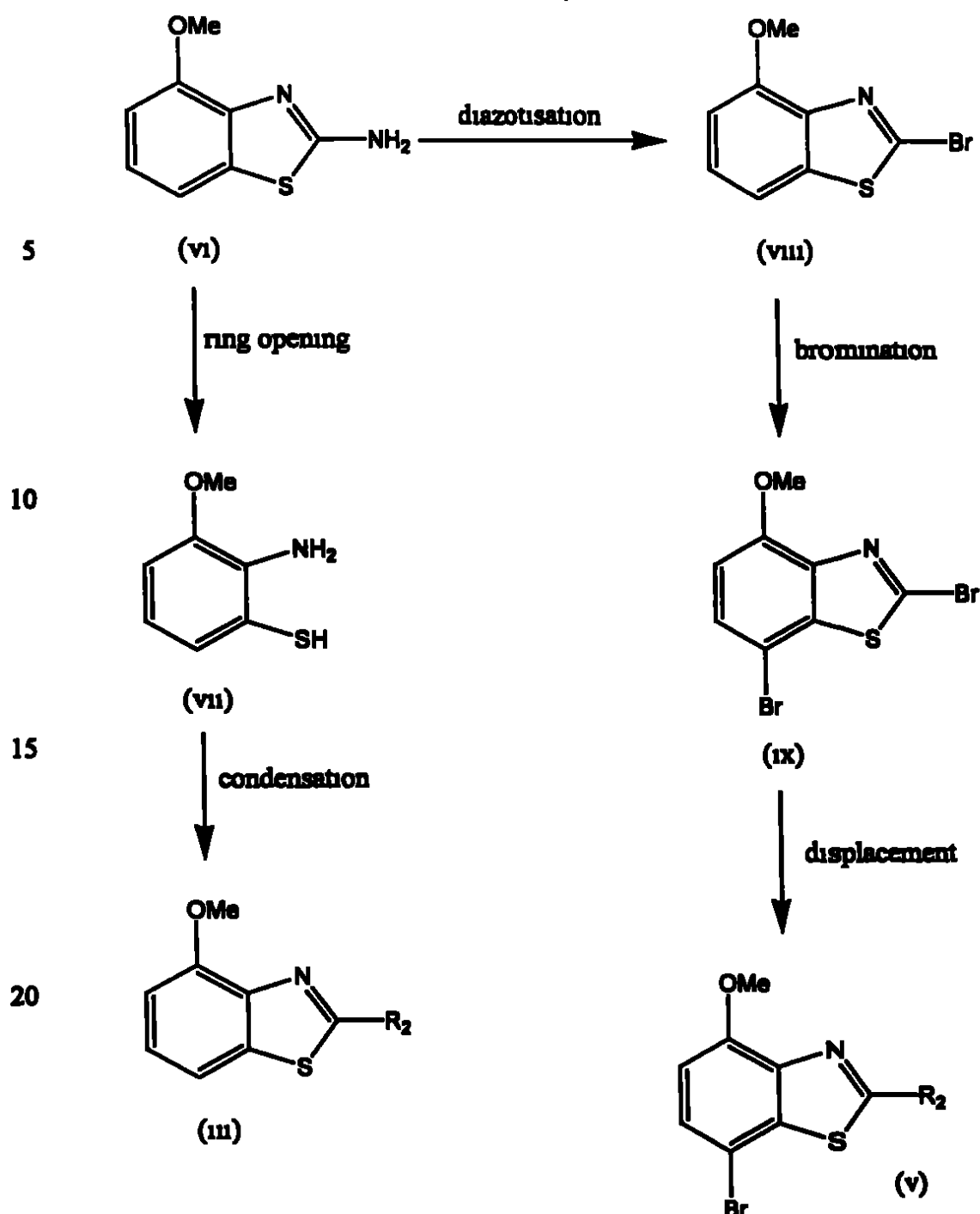
Description of the Invention

- 15 Certain of the compounds of formula (i) which contain a basic group form acid
 addition salts. Suitable acid addition salts include pharmaceutically-acceptable inorganic
 salts such as the sulphate, nitrate, phosphate, borate, hydrochloride and hydrobromide, and
 pharmaceutically-acceptable organic acid addition salts such as acetate, tartrate, maleate,
 citrate, succinate, benzoate, ascorbate, methanesulphate, α -ketoglutarate,
 20 α -glycerophosphate and glucose-1-phosphate. The pharmaceutically-acceptable salts of
 the compounds of formula (i) are prepared using conventional procedures.

- Compounds of the invention may be prepared by reaction of an appropriate
 carboxylic acid of formula (ii) with a suitable amine R_3NH_2 as described in WO-A-
 98/22460. Carboxylic acids of formula (ii) are prepared from a compound of formula (iii)
 25 using standard conditions known to those skilled in the art, either by formylation to
 provide an aldehyde of formula (iv) followed by an oxidation to provide an acid of formula
 (ii), or by bromination to provide bromide of formula (v) followed by carboxylation to
 provide an acid of formula (ii). Examples of these methods are described in WO-A-
 98/22460. Amines R_3NH_2 may be commercially available, previously described
 30 compounds, or are prepared using standard conditions known to those skilled in the art.



Compounds of formula (iii) or (v) may be prepared from amine (vi) in one of two general methods known to those skilled in the art. Compounds of formula (iii) in which R₂ represents alkyl, cycloalkyl or CF₃, may be prepared as follows. Amine (vi) may be subjected to ring-opening to provide amino-thiol (vii), which may be condensed with an appropriate carboxylic acid or triethylorthopropionate to provide compounds of formula (iii). Alternatively, compounds of formula (v) in which R₂ represents NR₄R₅ may be prepared from amine (vi) by diazotisation/bromination to give bromide (viii), followed by bromination to give dibromide (ix). Subsequent treatment with an appropriate nitrogen-containing aliphatic heterocycle, such as morpholine, provides compounds of formula (v).



25 For example, benzthiazole (vi) can be ring-opened using any standard conditions known to those skilled in the art, for example by refluxing in sodium hydroxide solution. Treatment of the resulting compound with an appropriate carboxylic acid using any suitable conditions known to those skilled in the art provides a compound of formula (iii). Suitable conditions include the use of trimethylsilylpolyposphate in 1,2-dichlorobenzene.

30 To prepare a compound of formula (v), standard conditions are utilised. Thus diazotisation/bromination may be effected using any appropriate conditions, for example by using potassium bromide and sodium nitrite in sulphuric acid. Bromination may be

achieved using, for example *N*-bromosuccinimide in acetonitrile. Displacement of the 2-bromo substituent may be carried out by treating dibromide (ix) with the appropriate cyclic amine. Elevated temperatures may favourably be employed for this reaction.

The invention includes the prevention and treatment of TNF-mediated disease or disease states, by which is meant any and all disease states in which TNF plays a role, either by production of TNF itself, or by TNF causing another cytokine to be released, such as but not limited to IL-1 or IL-6. A disease state in which IL-1, for instance, is a major component, and whose production or action is exacerbated or secreted in response to TNF, would therefore be considered a disease state mediated by TNF. As TNF- β (also known as lymphotoxin) has close structural homology with TNF- α (also known as cachectin), and since each induces similar biological responses and binds to the same cellular receptor, both TNF- α and TNF- β are inhibited by compounds of the present invention and thus are herein referred to collectively as "TNF" unless specifically delineated otherwise.

PDE IV inhibitors are useful in the treatment of a variety of allergic and inflammatory diseases, including asthma, chronic bronchitis, atopic dermatitis, atopic eczema, urticaria, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, vernal conjunctivitis, inflammation of the eye, allergic responses in the eye, eosinophilic granuloma, psoriasis, Bechet's disease, erythematosis, anaphylactoid purpura nephritis, joint inflammation, arthritis, rheumatoid arthritis and other arthritic conditions such as rheumatoid spondylitis and osteoarthritis, septic shock, ulcerative colitis, Crohn's disease, reperfusion injury of the myocardium and brain, chronic glomerulonephritis, endotoxic shock and adult respiratory distress syndrome. In addition, PDE IV inhibitors are useful in the treatment of diabetes insipidus and conditions associated with cerebral metabolic inhibition, such as cerebral senility, senile dementia (Alzheimer's disease), memory impairment associated with Parkinson's disease, depression and multi-infarct dementia. PDE IV inhibitors are also useful in conditions ameliorated by neuroprotectant activity, such as cardiac arrest, stroke and intermittent claudication. Additionally, PDE IV inhibitors could have utility as gastroprotectants. A special embodiment of the therapeutic methods of the present invention is the treatment of asthma.

The viruses contemplated for treatment herein are those that produce TNF as a result of infection, or those which are sensitive to inhibition, such as by decreased

replication, directly or indirectly, by the TNF inhibitors of Formula (i) Such viruses include, but are not limited to HIV-1, HIV-2 and HIV-3, cytomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus and the Herpes group of viruses, such as, but not limited to, *Herpes zoster* and *Herpes simplex*

5 This invention more specifically relates to a method of treating a mammal, afflicted with a human immunodeficiency virus (HIV), which comprises administering to such mammal an effective TNF inhibiting amount of a compound of Formula (i) or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

The compounds of this invention may be also be used in association with the
10 veterinary treatment of animals, other than humans, in need of inhibition of TNF production TNF mediated diseases for treatment, therapeutically or prophylactically, in animals include disease states such as those noted above, but in particular viral infections. Examples of such viruses include, but are not limited to feline immunodeficiency virus (FIV) or other retroviral infection such as equine infectious anaemia virus, caprine arthritis
15 virus, visna virus, maedi virus and other lentiviruses.

The compounds of this invention are also useful in treating parasite, yeast and fungal infections, where such yeast and fungi are sensitive to upregulation by TNF or will elicit TNF production *in vivo* A preferred disease state for treatment is fungal meningitis.

The compounds of formula (i) are preferably in pharmaceutically-acceptable form.
20 By pharmaceutically-acceptable form is meant, *inter alia*, a pharmaceutically-acceptable level of purity excluding normal pharmaceutical additives such as diluents and carriers, and including no material considered toxic at normal dosage levels A pharmaceutically-acceptable level of purity will generally be at least 50% excluding normal pharmaceutical additives, preferably 75%, more preferably 90% and still more preferably 95% When
25 used herein the term "pharmaceutically-acceptable" encompasses materials suitable for both human and veterinary use.

A compound of formula (i) or where appropriate a pharmaceutically-acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically-acceptable solvate thereof, may be administered *per se* or, preferably, as a pharmaceutical composition also comprising a pharmaceutically-
30 acceptable carrier

Accordingly, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (i) or where appropriate a pharmaceutically-acceptable

salt thereof and/or a pharmaceutically-acceptable solvate thereof, and a pharmaceutically-acceptable carrier

The active compound may be formulated for administration by any suitable route, the preferred route depending upon the disorder for which treatment is required, and is preferably in unit dosage form or in a form that a human patient may administer to himself in a single dosage. Advantageously, the composition is suitable for oral, rectal, topical, parenteral administration or through the respiratory tract. Preparations may be designed to give slow release of the active ingredient.

The term parenteral as used herein includes subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques. In addition to the treatment of warm-blooded animals such as mice, rats, horses, cattle, sheep, dogs, cats, etc, the compounds of the invention are effective in the treatment of humans.

The compositions of the invention may be in the form of tablets, capsules, sachets, vials, powders, granules, lozenges, suppositories, reconstitutable powders, or liquid preparations such as oral or sterile parenteral solutions or suspensions. Topical formulations are also envisaged where appropriate.

In order to obtain consistency of administration it is preferred that a composition of the invention is in the form of a unit dose. Unit dose presentation forms for oral administration may be tablets and capsules and may contain conventional excipients such as binding agents, for example syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, or polyvinylpyrrolidone; fillers for example microcrystalline cellulose, lactose, sugar, maize-starch, calcium phosphate, sorbitol or glycine, tableting lubricants, for example magnesium stearate; disintegrants, for example starch, polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycollate or microcrystalline cellulose, or pharmaceutically-acceptable wetting agents such as sodium lauryl sulphate.

Solid oral compositions may be prepared by conventional methods of blending, filling, tableting or the like. Repeated blending operations may be used to distribute the active agent throughout those compositions employing large quantities of fillers.

Such operations are of course conventional in the art. The tablets may be coated according to methods well known in normal pharmaceutical practice, in particular with an enteric coating.

Oral liquid preparations may be in the form of, for example, emulsions, syrups or elixirs, or may be presented as a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents, for example sorbitol, syrup, methyl cellulose, gelatin, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, aluminum stearate gel, hydrogenated edible fats, emulsifying agents, for example lecithin, sorbitan monooleate, or acacia, non-aqueous vehicles (which may include edible oils), for example almond oil, fractionated coconut oil, oily esters such as esters of glycerine, propylene glycol, or ethyl alcohol, preservatives, for example methyl or propyl p-hydroxybenzoate or sorbic acid, and if desired conventional flavouring or colouring agents.

Compositions may also suitably be presented for administration to the respiratory tract as a snuff or an aerosol or solution for a nebuliser, or as a microfine powder for insufflation, alone or in combination with an inert carrier such as lactose. In such a case the particles of active compound suitably have diameters of less than 50 μm , such as from 0.1 to 50 μm , preferably less than 10 μm , for example from 1 to 10 μm , 1 to 5 μm or from 2 to 5 μm . Where appropriate, small amounts of other anti-asthmatics and bronchodilators for example sympathomimetic amines such as isoprenaline, isoetharine, salbutamol, phenylephrine and ephedrine, corticosteroids such as prednisolone and adrenal stimulants such as ACTH may be included.

For parenteral administration, fluid unit dosage forms are prepared utilizing the compound and a sterile vehicle, and, depending on the concentration used, can be either suspended or dissolved in the vehicle. In preparing solutions, the compound can be dissolved in water for injection and filter-sterilised before filling into a suitable vial or ampoule and sealing.

Advantageously, adjuvants such as a local anaesthetic, a preservative and buffering agents can be dissolved in the vehicle. To enhance the stability, the composition can be frozen after filling into the vial and the water removed under vacuum. Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner, except that the compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved, and sterilisation cannot be accomplished by filtration. The compound can be sterilised by exposure to ethylene oxide before suspending in the sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the compound.

The compositions may contain from 0.1% to 99% by weight, preferably from 10-60% by weight, of the active material, depending on the method of administration

Compounds of formula (I), or if appropriate a pharmaceutically-acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically-acceptable solvate thereof, may also be administered as
5 a topical formulation in combination with conventional topical excipients.

Topical formulations may be presented as, for instance, ointments, creams or lotions, impregnated dressings, gels, gel sticks, spray and aerosols, and may contain appropriate conventional additives such as preservatives, solvents to assist drug penetration and emollients in ointments and creams. The formulations may contain
10 compatible conventional carriers, such as cream or ointment bases and ethanol or oleyl alcohol for lotions.

Suitable cream, lotion, gel, stick, ointment, spray or aerosol formulations that may be used for compounds of formula (I) or if appropriate a pharmaceutically-acceptable salt thereof, are conventional formulations well known in the art, for example, as described in
15 standard text books such as *Harry's Cosmeticology* published by Leonard Hill Books, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, and the *British and US Pharmacopoeias*.

Suitably, the compound of formula (I), or if appropriate a pharmaceutically-acceptable salt thereof, will comprise from about 0.5 to 20% by weight of the formulation, favourably from about 1 to 10%, for example 2 to 5%.

20 The dose of the compound used in the treatment of the invention will vary in the usual way with the seriousness of the disorders, the weight of the sufferer, and the relative efficacy of the compound. However, as a general guide suitable unit doses may be 0.1 to 1000 mg, such as 0.5 to 200, 0.5 to 100 or 0.5 to 10 mg, for example 0.5, 1, 2, 3, 4 or 5 mg, and such unit doses may be administered more than once a day, for example 2, 3, 4,
25 5 or 6 times a day, but preferably 1 or 2 times per day, so that the total daily dosage for a 70 kg adult is in the range of about 0.1 to 1000 mg, that is in the range of about 0.001 to 20 mg/kg/day, such as 0.007 to 3, 0.007 to 1.4, 0.007 to 0.14 or 0.01 to 0.5 mg/kg/day, for example 0.01, 0.02, 0.04, 0.05, 0.06, 0.08, 0.1 or 0.2 mg/kg/day, and such therapy may extend for a number of weeks or months.

30 Assay Methods

The assays used to confirm the phosphodiesterase IV inhibitory activity of compounds of formula (I) are standard assay procedures as disclosed by Schilling *et al*,

Anal Biochem. 216 154 (1994), Thompson and Strada, Adv Cycl Nucl Res 8 119 (1979) and Gristwood and Owen, Br J Pharmacol 87 91P (1986)

Compounds of formula (i) have exhibited activity at levels consistent with those believed to be useful in treating phosphodiesterase IV related disease states in those assays.

The ability of compounds of formula (i) to inhibit TNF production in human peripheral blood mononuclear cells (PMBC's) is measured as follows. PMBC's are prepared from freshly taken blood or "Buffy coats" by standard procedures. Cells are plated out in RPMI1640 +1% foetal calf serum in the presence and absence of inhibitors. LPS (Lipopolysaccharide (endotoxin), 100 ng/ml) is added and cultures are incubated for 22 h at 37°C in an atmosphere of 95% air/5% CO₂. Supernatants are tested for TNFα by ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) using commercially available kits

Activity in a guinea pig lung model is measured using the procedures described by Mauser *et al*, Am. Rev Respir Dis. 148 1623 (1993), and Am. J Respir Crit. Care Med. 152 467 (1995)

Example 6 of WO-A-98/22460 has an IC₅₀ 0.39 μM, whereas Example 5 herein (representative of the present invention) has IC₅₀ 0.017 μM

The following Examples illustrate the invention

Intermediate 1 2-Cyclopropyl-4-methoxybenzothiazole

2-Amino-4-methoxybenzothiazole (1.5g) was heated at reflux for 20hrs in 60% sodium hydroxide solution (100ml). On cooling the reaction was poured into ice, acidified to pH 5 with 1M hydrochloric acid solution and extracted with toluene (3 x 150ml). The combined organic extracts were washed with water (200ml), dried over magnesium sulphate (15g) and the solvent removed *in vacuo* to yield a green oil. This was combined with cyclopropane carboxylic acid (0.58ml), 1,2-dichlorobenzene (30ml) and trimethylsilylpolysilphosphate (3ml) and heated at reflux for 90 minutes. On cooling, water (15ml) was added, the reaction basified to pH 8 using 2M sodium hydroxide solution, and extracted with dichloromethane (3 x 70 ml). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate (10g) and the solvent removed *in vacuo* to yield a brown oil. This was purified by flash chromatography (eluent 50% ethyl acetate/heptane) to yield the title compound as a light brown oil (0.46g).
TLC R_f 0.30 (30% ethyl acetate in hexane)

The following compound was prepared in a similar manner

Intermediate 2 4-Methoxy-2-trifluoromethylbenzothiazole

Starting from 2-amino-4-methoxybenzothiazole (1.5g) and trifluoroacetic acid (5.5ml), without 1,2 dichlorobenzene. Purification by flash chromatography (eluent 20% ethyl acetate/hexane) yielded the title compound as a light brown oil (0.74g).
TLC R_f 0.70 (50% ethyl acetate in hexane)

Intermediate 3 2-Ethyl-4-methoxybenzothiazole

2-Amino-4-methoxybenzothiazole (4g) was heated at reflux for 20hrs in 60% sodium hydroxide solution (250ml). On cooling the reaction was poured into ice, acidified to pH 5 with 1M hydrochloric acid solution and extracted with toluene (3 x 200ml). The combined organic extracts were washed with water (300ml), dried over magnesium sulphate (20g) and the solvent removed *in vacuo* to yield a green oil. This was combined with triethylorthopropionate (19.5ml) and heated at 140°C for 20 hrs. On cooling, water (100ml) was added and the reaction extracted with ethyl acetate (2 x 50ml). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate (10g) and the solvent removed *in vacuo* to yield a brown oil. This was purified by flash chromatography (eluent 10–20% ethyl acetate/hexane) to yield the title compound as a light brown oil (0.46g).
TLC R_f 0.18 (20% ethyl acetate in hexane)

Intermediate 4 2-Bromo-4-methoxybenzothiazole

To a solution of 2-amino-4-methoxybenzothiazole (1.5g) and potassium bromide (3.5g) in sulphuric acid (1.25M, 50ml) at 0°C was added sodium nitrite (0.86g) over a period of 1hr. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 2hrs, before being extracted with dichloromethane (3 x 50ml). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate (5g), and the solvent removed *in vacuo* to yield an off white solid. This was purified by flash chromatography (eluent 50% ethyl acetate/hexane) to yield the title compound as a white solid (1.6g).
TLC R_f 0.30 (20% ethyl acetate in hexane)

Intermediate 5 7-Bromo-2-ethyl-4-methoxybenzothiazole

To a stirred solution of 2-ethyl-4-methoxybenzothiazole (2.5g) in acetonitrile (50ml) was added *N*-bromosuccinimide (2.3g). The reaction was stirred at room temperature for 20 hrs, before the acetonitrile was removed *in vacuo*, and the resulting

residue purified by flash chromatography (eluent ethyl acetate) to yield the title compound as an off-white solid (2.9g)

TLC R_f 0.60 (50% ethyl acetate in hexane)

The following compounds were prepared in a similar manner

5 **Intermediate 6 7-Bromo-2-cyclopropyl-4-methoxybenzothiazole**

Starting from 2-cyclopropyl-4-methoxybenzothiazole (0.3g), *N*-bromosuccinamide (0.17g) and acetonitrile (30ml). Purification by flash chromatography (eluent 30% ethyl acetate/heptane) yielded the title compound as an off-white solid (0.24g)

TLC R_f 0.30 (30% ethyl acetate in heptane)

10 **Intermediate 7 2,7-Dibromo-4-methoxybenzothiazole**

Starting from 2-bromo-4-methoxybenzothiazole (1.6g), *N*-bromosuccinamide (0.91g) and acetonitrile (100ml). Purification by flash chromatography (eluent 20% ethyl acetate/hexane) yielded the title compound as an off-white solid (1.8g)

TLC R_f 0.31 (20% ethyl acetate in heptane)

15 **Intermediate 8 7-Bromo-4-methoxy-2-(morpholin-4-yl)-benzothiazole**

A suspension of 2,7-dibromo-4-methoxybenzothiazole (1.8g) and morpholine (10ml) in tetrahydrofuran (10ml) was heated at 80°C for 2 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate (100ml) and water (100ml). The organic layer was dried over magnesium sulphate (3g), filtered and the filtrate evaporated *in vacuo* to yield an off-white solid. This was purified by recrystallisation from ethyl acetate/hexane to yield the title compound as a white solid (1.2g)

TLC R_f 0.39 (50% ethyl acetate in hexane)

The following compounds were prepared in a similar manner

25 **Intermediate 9 7-Bromo-4-methoxy-2-(piperidin-1-yl)-benzothiazole**

Starting from 2,7-dibromo-4-methoxybenzothiazole (1.5g), piperidine (0.8g) and tetrahydrofuran (20ml). Purification by flash chromatography (eluent 50% ethyl acetate/hexane) yielded the title compound as an off-white solid (1.5g)

TLC R_f 0.67 (ethyl acetate)

Intermediate 10 7-Bromo-2-(4-*tert*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole

Starting from 2,7-dibromo-4-methoxybenzothiazole (1.25g), *t*-butyl-1-piperazine (1.6g) and tetrahydrofuran (40ml). Purification by flash chromatography (eluent 40-60% ethyl acetate/hexane) yielded the title compound as a pale yellow solid (1.5g) TLC R_f 0.49 (50% ethyl acetate in hexane)

Intermediate 11 2-Ethyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid

A mixture of 7-bromo-2-ethyl-4-methoxybenzothiazole (2.96g), palladium (II) acetate (240mg), *bis*-diphenylphosphinopropane (900mg), and triethylamine (15ml) in tetrahydrofuran (150ml) and water (20ml) was charged with 150psi of carbon monoxide and stirred at 90°C for 3 days. The organic solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate (50ml) and aqueous sodium hydroxide (1M, 2 x 50ml). The aqueous extracts were combined, acidified to pH 4 with glacial acetic acid, extracted with ethyl acetate (3 x 50ml). The organic extracts were combined, dried over magnesium sulphate (5g), filtered, and the filtrate evaporated *in vacuo*. Recrystallisation from ethyl acetate/hexane gave the desired product as an off-white solid (2.2g) TLC R_f 0.30 (50% ethyl acetate in hexane)

The following compounds were prepared in a similar manner

Intermediate 12 2-Cyclopropyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid

Starting from 7-bromo-2-cyclopropyl-4-methoxybenzothiazole (515mg), palladium (II) acetate (40mg), *bis*-diphenylphosphinopropane (149mg), and triethylamine (2.5 ml) in tetrahydrofuran (15ml) and water (7 ml). Trituration of the residue with diethyl ether yielded the title compound as an off-white solid (360mg) TLC R_f 0.49 (ethyl acetate)

Intermediate 13 2-(Morpholin-4-yl)-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid

Starting from 7-bromo-2-(morpholin-4-yl)-4-methoxybenzothiazole (600mg), palladium (II) acetate (41mg), *bis*-diphenylphosphinopropane (150mg), and triethylamine (2.5 ml) in tetrahydrofuran (100ml) and water (10 ml). Recrystallisation from ethyl acetate/hexane yielded the title compound as an off-white solid (395mg) TLC R_f 0.12 (50% ethyl acetate in hexane)

Intermediate 14 2-(Piperidin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid

Starting from 7-bromo-2-(piperidin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole (1.4g), palladium (II) acetate (100mg), *bis*-diphenylphosphinopropane (350mg), and triethylamine (6ml) in tetrahydrofuran (200ml) and water (20ml). Trituration of the residue with diethyl ether yielded the title compound as a yellow solid (700mg).
 5 TLC R_f 0.66 (ethyl acetate)

Intermediate 15 2-(4-*tert*-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid

Starting from 7-bromo-2-(4-*tert*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole (1.5g), palladium (II) acetate (85mg), *bis*-diphenylphosphinopropane (310mg), and triethylamine (5.3ml) in tetrahydrofuran (60ml) and water (30ml). Purification by column chromatography (eluent 20% ethyl acetate in heptane) yielded the title compound as an off-white solid (290mg).
 10 TLC R_f 0.16 (50% ethyl acetate in hexane)

15 Intermediate 16 4-Methoxy-2-trifluoromethylbenzothiazole-7-carboxylic acid

4-Methoxy-2-trifluoromethylbenzothiazole (1.5g) was dissolved in dichloromethane (30ml) and cooled to 0°C and treated with titanium tetrachloride (1.0M solution in dichloromethane, 13.8ml). Dichloromethylmethylether (0.62ml) was then added dropwise and the reaction stirred at 0°C for 30 minutes, room temperature for 1 hr and reflux for 1 hr. On cooling the reaction was poured into ice and the reaction extracted with dichloromethane (2 x 100ml). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate (5g) and the solvent removed *in vacuo* to yield a brown oil. This was dissolved in *tert*-butanol (40ml) and 2-methyl-2-butene (3.5ml) was added. Sodium phosphate (4.7g) and sodium chlorite (3.2g) were then added and the reaction stirred at room temperature
 20 for 16 hrs. Water (10ml) was added and the solvent was removed *in vacuo*, and the residue basified to pH8 with potassium hydroxide. The aqueous was extracted with dichloromethane (3 x 30ml), before being acidified with 1M hydrochloric acid to pH6, and extracted with ethyl acetate (3 x 30ml). The combined ethyl acetate extracts were dried over magnesium sulphate (5g) and the solvent removed *in vacuo* to yield the title
 25 compound as a white solid (0.14g).
 30 TLC R_f 0.55 (50% ethyl acetate in hexane)

68
62

**Intermediate 17 4-Methoxy-2-trifluoromethylbenzothiazole-7-carboxylic acid
4-nitrophenyl ester**

A suspension of 4-methoxy-2-trifluoromethylbenzothiazole-7-carboxylic acid (140mg) in dichloromethane (10ml) was treated with *p*-nitrophenol (72mg),
5 dimethylaminopyridine (catalytic) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodumide hydrochloride (150mg). The mixture was stirred at room temperature for 12 hours and the reaction washed with water (10 ml). The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate (5g) and evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (eluent 50% ethyl acetate/hexane) yielded the title compound as an off-white solid
10 (150mg).

TLC R_f 0.13 (50% ethyl acetate in heptane)

The following compounds were prepared in a similar manner

**Intermediate 18 2-Cyclopropyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid 4-
nitrophenyl ester**

15 Starting from 2-cyclopropyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (270mg), *p*-nitrophenol (165mg), and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodumide hydrochloride (228mg) in dichloromethane (35ml). Trituration of the residue with diethyl ether yielded the title compound as a bright yellow solid (290mg).

TLC R_f 0.60 (ethyl acetate)

20 **Intermediate 19 2-(Piperidin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid
4-nitrophenyl ester**

Starting from 2-(piperidin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (190mg), *p*-nitrophenol (100mg), and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodumide hydrochloride (150mg) in dichloromethane (20ml). Purification by column
25 chromatography (eluent 50% ethyl acetate in hexane) yielded the title compound as an off-white solid (240mg).

TLC R_f 0.39 (50% ethyl acetate in hexane)

**Intermediate 20 2-(4-*tert*-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-
methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester**

30 Starting from 2-(4-*tert*-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (500 mg), *p*-nitrophenol (190mg), and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodumide hydrochloride (370mg) in dichloromethane (30ml). Purification by column

chromatography (eluent ethyl acetate) yielded the title compound as an off-white solid (460mg)

TLC R_f 0.28 (50% ethyl acetate in hexane)

Example 1 2-Ethyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-amide

5

To a suspension of 2-ethyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (0.1g) in dichloromethane (10ml) was added oxalyl chloride (0.08ml) and dimethylformamide (1 drop). The reaction was stirred at room temperature for 16 hrs, and then the solvent was removed *in vacuo* to yield a brown solid residue. This was taken up in dichloromethane (30ml) and 3,5-dimethylisoxazol-4-amine (0.05g) was added followed by triethylamine (0.15ml) and the reaction stirred at room temperature for 16 hrs. The solvent was removed *in vacuo* and the product purified by flash chromatography (eluent ethyl acetate) to yield the title compound as an off-white solid (0.016g).

10

TLC R_f 0.38 (ethyl acetate), Mpt 85 – 87°C

15

The following compounds were prepared in a similar manner

Example 2 4-Methoxy-2-(morpholin-4-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-amide

Starting from 4-methoxy-2-(morpholin-4-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (0.13g), oxalyl chloride (2.0ml), dichloromethane (10ml) and dimethylformamide (1 drop), followed by 3,5-dimethylisoxazol-4-amine (0.05g), triethylamine (0.1ml) and dichloromethane (10ml). Purification by flash chromatography (eluent 50% ethyl acetate/hexane – ethyl acetate) yielded the title compound as an off-white solid (0.066g). TLC R_f 0.40 (ethyl acetate), Mpt 326 -327°C

20

Example 3 2-Cyclopropyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-amide

25

Starting from 2-cyclopropyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (0.20g), oxalyl chloride (0.11ml), dichloromethane (30ml) and dimethylformamide (1 drop), followed by 3,5-dimethylisoxazol-4-amine (0.20g), triethylamine (0.22ml) and dichloromethane (30ml). Purification by flash chromatography (eluent 50% ethyl acetate/heptane) yielded the title compound as a white solid (0.067g).

30

TLC R_f 0.33 (ethyl acetate), Mpt 196 - 197°C

Example 4 **4-Methoxy-2-(piperidin-1-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-amide**

Starting from 4-methoxy-2-(piperidin-1-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (0.24g), oxalyl chloride (2.0 ml), dichloromethane (20ml) and dimethylformamide (1 drop), followed by 3,5-dimethylisoxazol-4-amine (0.10g), triethylamine (0.25ml) and dichloromethane (20ml) Purification by flash chromatography (eluent 5% methanol in dichloromethane) yielded the title compound as a white solid (29mg)

TLC R_f 0.49 (ethyl acetate), MS found M+1 387

Example 5 **2-Ethyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide**

Starting from 2-ethyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (0.2g), oxalyl chloride (0.15ml), dichloromethane (20ml) and dimethylformamide (1 drop), followed by 2-methyl-2H-pyrazole-3-ylamine (0.17g), triethylamine (0.24ml) and dichloromethane (40ml) Purification by flash chromatography (eluent 10% methanol/dichloromethane) yielded the title compound as a yellow solid (0.08g)

TLC R_f 0.52 (10% methanol in dichloromethane), Mpt 185 - 186°C

Example 6 **2-(4-tert-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-amide**

Starting from 2-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (0.11g), oxalyl chloride (0.06ml), dichloromethane (10ml) and dimethylformamide (1 drop), followed by 3,5-dimethylisoxazol-4-amine (70 mg), triethylamine (0.08ml) and dichloromethane (10ml) Purification by flash chromatography (eluent 75% ethyl acetate in hexane) yielded the title compound as a yellow solid (29 mg)

TLC R_f 0.51 (ethyl acetate), Mpt 231-233°C

Example 7 **2-Ethyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide**

To a suspension of 2-ethyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (0.1g) in dichloromethane (10ml) was added oxalyl chloride (1.0ml) and dimethylformamide (1 drop) The reaction was stirred at room temperature for 16 hrs, and then the solvent was removed *in vacuo* to yield a brown solid residue. 5-Amino-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (0.1g) was taken up in dichloromethane (10ml) and sodium

hexamethyldisilamine (1.0M in tetrahydrofuran, 0.84ml) was added. After 5 minutes the acid chloride was added and the reaction stirred at room temperature for 16 hrs. The solvent was removed *in vacuo* and the product purified by flash chromatography (eluent 50% ethyl acetate/hexane – 75% ethyl acetate/hexane) to yield the title compound as an off-white solid (0.088g).

TLC R_f 0.13 (50% ethyl acetate/hexane), Mpt 190 – 191°C

The following compound was prepared in a similar manner

Example 8 4-Methoxy-2-(morpholin-4-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide

Starting with 4-methoxy-2-(morpholin-4-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (0.13g), oxalyl chloride (0.10ml), dichloromethane (10ml) and dimethylformamide (1 drop), followed by 5-Amino-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (0.11g), sodium hexamethyldisilazide (1.0M in tetrahydrofuran, 0.88ml) and dichloromethane (10ml). Purification by flash chromatography (eluent ethyl acetate) yielded the title compound as an off-white solid (0.02g).

TLC R_f 0.45 (ethyl acetate), Mpt 299 – 300°C

Example 9 4-Methoxy-2-trifluoromethylbenzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide

A solution of 5-amino-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (93mg) in dimethylformamide (10ml) was treated with a solution of sodium hexamethyldisilazide in tetrahydrofuran (0.76ml, 1.0M). After three minutes the mixture was treated with 4-methoxy-2-trifluoromethylbenzothiazole-7-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (150 mg) and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed *in vacuo*. Purification by flash chromatography (eluent ethyl acetate) to yield the title compound as an off-white solid (50 mg).

TLC R_f 0.48 (ethyl acetate), MS found M+1 382.

The following compounds were prepared in a similar manner

Example 10 2-Cyclopropyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide

Starting from 5-amino-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (90mg) in dimethylformamide (30ml), sodium hexamethyldisilazide in tetrahydrofuran (1.08ml, 1.0M), and 2-cyclopropyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (200 mg)

Purification by flash chromatography (eluent 10% methanol in dichloromethane) to yield the title compound as an off-white solid (95 mg)

TLC R_f 0.30 (10% methanol in dichloromethane), Mpt 259 – 260°C

Example 11 **4-Methoxy-2-(piperidin-1-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide**

Starting from 5-amino-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (125 mg) in dimethyl formamide (10ml), sodium hexamethyldisilazide in tetrahydrofuran (1.1 ml, 1.0 M), and 4-methoxy-2-(piperidin-1-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (210 mg)

Purification by flash chromatography (eluent 5% methanol in dichloromethane) followed by trituration with ethyl acetate yielded the title compound as an off-white solid (152 mg)
TLC R_f 0.48 (ethyl acetate), Mpt 290-291°C

Example 12 **2-(4-*tert*-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide**

Starting from 5-amino-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (119mg) in dimethyl formamide (10ml), sodium hexamethyldisilazide in tetrahydrofuran (0.97ml, 1.0 M), 2-(4-*tert*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (250 mg) Purification by flash chromatography (eluent 5% methanol in dichloromethane) followed by trituration with diethyl ether yielded the title compound as a pale yellow solid (260mg)

TLC R_f 0.48 (ethyl acetate), Mpt 231-232°C

Example 13 **4-Methoxy-2-(piperazin-1-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide, trifluoroacetic acid salt**

A solution of 2-(4-*tert*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide (260mg) dichloromethane (10ml) was treated with trifluoroacetic acid and the mixture stirred at room temperature for one hour. The solvent was removed *in vacuo* and the residue triturated with diethyl ether to yield the title compound as a yellow solid (285mg)

TLC R_f 0.09 (10% methanol in dichloromethane), Mpt 242-244°C

The following compounds were prepared in a similar manner

**Example 14 4-Methoxy-2-(piperazin-1-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid
(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-amide, trifluoroacetic acid salt**

Starting from 2-(4-~~tert~~-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-amide (0.24g), trifluoroacetic acid (2.0 ml),
5 and dichloromethane (20ml) Trituration with diethyl ether yielded the title compound as a white solid (2mg)

TLC R_f 0.01 (10% methanol in dichloromethane)

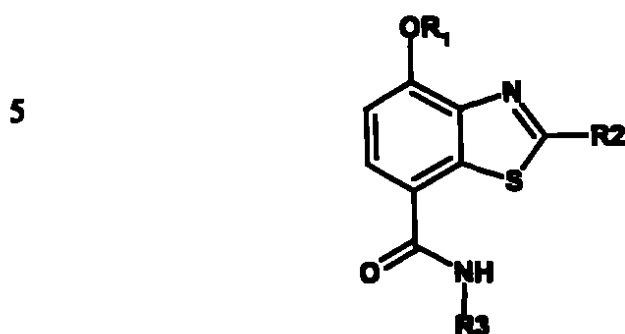
Example 15 4-Methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide

10 A suspension of 4-methoxy-2-(piperazin-1-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide trifluoroacetic acid salt (275mg) in acetonitrile (20ml) was treated with formaldehyde (0.44 ml, 37% aqueous solution), sodium cyanoborohydride (102mg), and acetic acid (0.3ml) and the mixture stirred at room temperature of 12 hours. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue partitioned
15 between aqueous sodium hydroxide (10ml, 1M) and dichloromethane (100ml) The aqueous layer was separated, was neutralised with acetic acid, and extracted with 2% methanol in dichloromethane (2 x 75ml) The extracts were combined, dried over magnesium sulphate (5g), filtered, and the filtrate evaporated *in vacuo* Purification by column chromatography (eluent 5% methanol in dichloromethane) followed by trituration
20 with diethyl ether yielded the title compound as a pale yellow solid (40mg)

TLC R_f 0.14 (10% methanol in dichloromethane), Mpt 249-251°C

CLAIMS

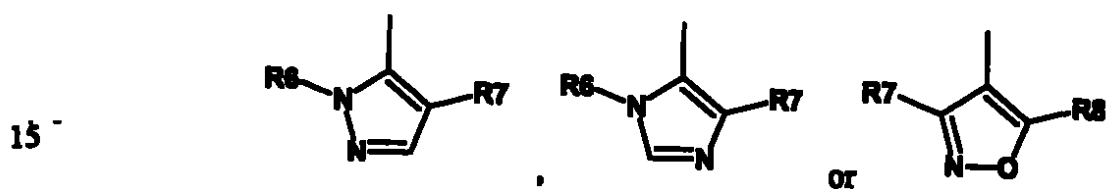
1 A compound of the formula



10 wherein R_1 is lower alkyl optionally substituted with one or more fluorines,

R_2 is alkyl, cycloalkyl, CF_3 , or NR_4R_5 ,

R_3 is



NR_4R_5 is a nitrogen-containing heterocyclic ring, such as morpholine, pyrrolidine, piperidine, N-methylpiperazine or azetidine,

20 R_4 is lower alkyl, and

R_7 and R_8 , which may be the same or different, are each H, lower alkyl, halogen, CF_3 , or CN, provided both are not H simultaneously;
or a pharmaceutically-acceptable salt thereof

2 A compound of claim 1, selected from

25 2-ethyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-amide,

4-methoxy-2-(morpholin-4-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-amide,

30 2-cyclopropyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-amide,

4-methoxy-2-(piperidin-1-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-amide,

2-ethyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide,

2-(4-*tert*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-amide,

5 2-ethyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide

4-methoxy-2-(morpholin-4-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide,

4-methoxy-2-trifluoromethylbenzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-10 2H-pyrazol-3-yl)-amide

2-cyclopropyl-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide,

4-methoxy-2-(piperidin-1-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide,

15 2-(4-*tert*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide,

4-methoxy-2-(piperazin-1-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide, trifluoroacetic acid salt,

4-methoxy-2-(piperazin-1-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (3,5-20 dimethylisoxazol-4-yl)-amide, trifluoroacetic acid salt, and

4-methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzothiazole-7-carboxylic acid (4-cyano-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amide.

3 A composition for use in therapy, comprising a compound of claim 1 or claim 2 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent

25 4 Use of a compound of claim 1 or claim 2, for the manufacture of a medicament for use in the treatment of a disease state that is capable of being modulated by inhibition of phosphodiesterase IV or Tumour Necrosis Factor, or that is a pathological condition associated with a function of phosphodiesterase IV, eosinophil accumulation or a function of the eosinophil

30 5 The use of claim 4, wherein the disease state is an inflammatory disease or autoimmune disease

- 6 The use of claim 4, wherein the disease state is selected from asthma, chronic
 bronchitis, chronic pulmonary inflammatory disease, chronic obstructive airways disease,
 atopic dermatitis, allergic rhinitis, psoriasis, arthritis, rheumatoid arthritis, joint
 inflammation, ulcerative colitis, Crohn's disease, atopic eczema, stroke, bone resorption
 5 disease, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease
- 7 The use of claim 4, wherein the disease state is selected from urticaria, allergic
 conjunctivitis, vernal conjunctivitis, inflammation of the eye, allergic responses in the eye,
 eosinophilic granuloma, gouty arthritis and other arthritic conditions, adult respiratory
 distress syndrome, diabetes insipidus, keratosis, cerebral senility, multi-infarct dementia,
 10 senile dementia, memory impairment associated with Parkinson's disease, depression,
 cardiac arrest, intermittent claudication, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis, sepsis,
 septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, acute
 respiratory distress syndrome, cerebral malaria, silicosis, pulmonary sarcoidosis,
 reperfusion injury, graft vs host reaction, allograft rejection, infection-related fever or
 15 myalgia, malaria, HIV, AIDS, ARC, cachexia, keloid formation, scar tissue formation,
 pyresis, systemic lupus erythematosus, type 1 diabetes mellitus, Bechet's disease,
 anaphylactoid purpura nephritis, chronic glomerulonephritis, leukaemia, tardive
 dyskinesia, yeast or fungal infection, conditions requiring gastroprotection, and neurogenic
 inflammatory disease associated with irritation and pain.
- 20 8 The use of claim 4, wherein the disease state is asthma.
- 9 The use of claim 5, wherein the disease state is chronic obstructive airways disease
 or chronic bronchitis

Darwin Brewery Limited
COLD 11676-201-20-91

43
67

TRADUCCION Se traduce la carátula y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente inglesa No 0003254 0 escrita en inglés para el invento denominado, **NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERESA IV Y SU FORMULACION Y USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

La Oficina de Patentes de
Inglaterra Oficina de Patentes
Concepto House Cardiff
Road Newport South
Wales NP10 8QQ

Yo, el abajo firmante, estando debidamente autorizado y de conformidad con la sección 74(1) y (4) del Acta de regulación y Contratación Externa 1994, para firmar y expedir certificados en nombre del Contralor General, certifico por el presente, que el documento anexo a este es una copia fiel de los documentos que se presentaron originalmente en relación con la solicitud de la Patente identificada aquí. De acuerdo con la Reglamentación de Patentes de 1982, (Doble registro de Compañías), si una compañía mencionada en este certificado y cualquier documento que lo acompañe, ha registrado bajo el Acta de Sociedades de 1980 con el mismo nombre con el que fue registrada inmediatamente antes del doble registro, salvo para la sustitución o la inclusión, la última parte del nombre, las palabras "compañía pública limitada" o sus equivalentes en Gales, se refieren al nombre de la compañía en este certificado y todo documento que lo acompañe deberá ser tratados como referencias al nombre con el cual fue registrado así dos veces

De acuerdo con el Reglamento, las palabras, "compañía pública limitada" pueden reemplazarse por c p l, cpl, C P L, o PLC

El doble registro bajo el Acta de Compañías no constituye una entidad legal nueva, sino simplemente somete la compañía a algunos reglamentos legales adicionales de la compañía

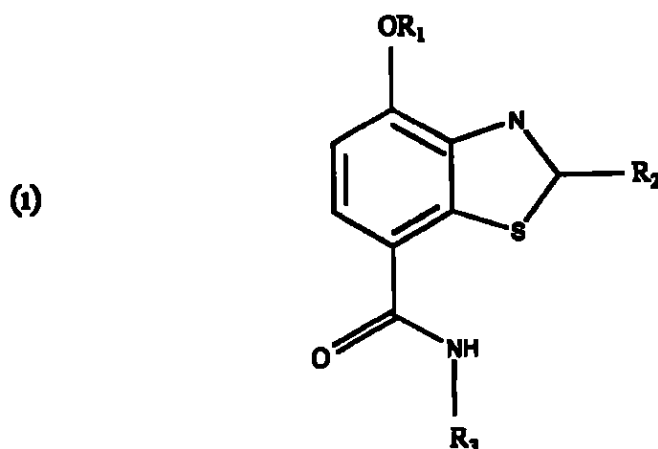
Firmado (Ilegible)

Fechado 16 de enero de 2001

Agencia Administrativa del Departamento de Comercio e Industria

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula



En donde R_1 es alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más fluoruros,

R_2 es alquilo, cicloalquilo, CF_3 o NR_4R_5 ,

R_3 es

NR_4R_5 es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, tal como morfolina, pirrolidina, piperidina, N-metilpiperazina o azetidina,

R_6 es alquilo inferior, y

R_7 y R_8 , los cuales pueden ser iguales o diferentes, son cada uno H, alquilo inferior, halógeno, CF_3 o CN, con la salvedad que ambos no sean simultáneamente H,

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

2 Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de

Ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)-amida 2-etil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)-amida 4-metoxi-2-(morfolin-4-il)-benzotiazol-7-carboxílico

Ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)-amida 2-ciclopropil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)-amida 4-metoxi-2-(piperidin-1-il)-benzotiazol-7-carboxílico

Ácido (2-metil-2H-pirazol-3-il)-amida 2-etil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)-amida 2-(4-tert-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Ácido (4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)-amida 2-etil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Ácido (4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)-amida 4-metoxi-2-(morfolin-4-il)-benzotiazol-7-carboxílico

Ácido (4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)-amida 4-metoxi-2-trifluorometilbenzotiazol-7-carboxílico

Ácido (4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)-amida 2-ciclopropil-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Ácido (4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)-amida 4-metoxi-2-(piperidin-1-il)-benzotiazol-7-carboxílico

Ácido (4-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)-amida 2-(4-tert-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-4-metoxibenzotiazol-7-carboxílico

Sal de ácido trifluoroacético de ácido (4-ciano-2-metil-2H-pirazol-il)-amida 4-metoxi-2-(piperazin-1-il)-benzotiazol-7-carboxílico

Sal de ácido trifluoroacético de ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)-amida 4-metoxi-2-(piperazin-1-il)-benzotiazol-7-carboxílico, y

Acido (4-ciano-2-metil-2H-pirazol-il)-amida 4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)-benzotiazol-7-carboxílico

- 3 Una composición para uso en terapia, que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable
- 4 Uso de un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para la fabricación de un medicamento

para el uso en el tratamiento de una enfermedad, que es capaz de ser modulada por la inhibición de fosfodiesterasa IV o el factor de necrosis de tumor, o que es una condición patológica asociada con una función de fosfodiesterasa, acumulación de eosinófilos o una función de eosinófilos

- 5 El uso de la reivindicación 4 en donde la enfermedad es una enfermedad inflamatoria o autoinmune
- 6 El uso de la reivindicación 4 en donde la enfermedad se selecciona de asma, bronquitis crónica, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, enfermedad crónica de obstrucción de vías respiratorias, dermatitis atópica, rinitis alérgica, psoriasis, artritis, artritis reumatoidea, inflamación de coyunturas, colitis ulcerativa, enfermedad de Chron, eczema atópico, enfermedad de resorción de los huesos, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria del intestino
- 7 El uso de la reivindicación 4 en donde la enfermedad se selecciona de urticaria, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, inflamación ocular, respuestas alérgicas en los ojos, granuloma eosinofílico, artritis gota y otras condiciones artríticas, síndrome de estrés respiratorio en adultos, diabetes insipidus, queratosis, senilidad cerebral, demencia multinfártica, demencia senil, problemas de memoria asociados con el mal de Parkinson, depresión, infarto cardíaco, claudicación intermitente, espondilitis reumatoidea, osteoartritis, sepsis, ataque séptico, ataque endotóxico, sepsis de gram negativa, síndrome de ataque tóxico, síndrome de estrés respiratorio agudo, malaria cerebral, silicosis, sarcoidosis pulmonar, lesiones por reperfusión, reacción injerto vs huésped, rechazo aloinjerto, mialgia o fiebre relacionada con infecciones, malaria, VIH, SIDA, ARC, caquexia, formación de queloides, formación de cicatrices en tejidos, piresis, lupus sistémico eritematoso, diabetes mellitus tipo 1,

77
71

enfermedad de Bechet, nefritis púrpura anafilactoide, glomerulonefritis crónica, leucemia, disquinesia tardía, infecciones por hongos o levaduras, condiciones que requieren gastroprotección, y enfermedad inflamatoria neurogénica asociada con irritación y dolor

8 El uso de la reivindicación 4 en donde la enfermedad es asma

9 El uso de la reivindicación 5 en donde la enfermedad es la enfermedad crónica de obstrucción de vías respiratorias o bronquitis crónica



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Roynt
Technologies S.A.
Calle 10 No. 10-10, Zona Industrial, San José, Costa Rica

72

Expediente No		01009905	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	X	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones

Arte Final



73

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación: 21029935
 Fecha (F3): 2001-02-09 17:19 43
 Trámite: 1 002 PATENTES D 1 REGISTRO 411 PRESENTES
 Dependencia: 852 DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Y T 899.76939-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 01 6,111
 FECHA FEBRERO 5 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	Tipo PASO	Banco	CUENTA	% PASO	FECHA PASO	Vr PASO
CAVELEA MEDICOS	CONSIGNACION	Banco POCUANA	50-90110-6	27.9326	05/02/2001	39,074,736 00

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

CAJA	CONCEPTO	TOTAL DEBE
0000 01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE	75,040 00
	TOTAL	356,640 00

CON TRECIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE

RA

RECIBO DE CAJA N° 10000 DEL EXPEDIENTE N°

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 e-mail info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá D C Colombia

6010 11676801003-9



82
74

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SL INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 01039935
Fecha (F3) 2001-02-05 17:19:43
Trámite C22 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Competencia 2328 DIVISIÓN DE MARCAS COMERCIALES

NIT 800175499-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 1 01 - 6,030
FECHA FEBRERO 5 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	VALOR PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	000-00119-5	2740326	05/02/2001	75,000,000.00

***** C E M C E D T C *****

CANT	RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50000-01-01	SOLICITUDES	82
		INNOVACION DE MARCA	82
		TOTAL	82

75 MIL PESOS

RECEPCIONABLE

RA

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE N°

60 40676801003-7

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
e-mail Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

Dorothy Dwyer

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- Descripción de la invención [☒]
- Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [☒] 79

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☐]
- Representación gráfica y fotografica 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 de trazado [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D C

Doctor
EMILIO FERRERO
ApoderadO

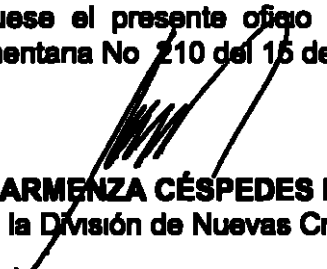
REFERENCIA	Radicación No	01-9905
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	1007
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art 26-k, Dec 486/2000)

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No 210 del 15 de enero del 2001


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 ABR. 2001

202027/202022

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 382 2695
E-mail Info@slc.gov.co
Bogotá, D C Colombia