



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-1081

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO: "COMPUESTOS NUEVOS 951: UN ÁCIDO BIFENILOXIPROPANOICO COMO MODULADOR DE CRTH2 E INTERMEDIOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 295/18

71. SOLICITANTE : ASTRAZENECA AB

DOMICILIO: SÖDERTÄLJE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ, D.C. - 6 ENE. 2010

(FORMA P 10).

Comun. No Excedente
Fr. 05-02-2010

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001081- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 16:31:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **BONNERT, Roger, Victor; LUKER, Timothy, Jon; PATEL, Anil y RIGBY, Aaron.**

Dirección: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5 RH.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/050525

Fecha: 01/07/08

Publicación Internacional No. WO 2009/004379 A1

Fecha: 08/01/09

⑥

Título (54)

"COMPUESTOS NUEVOS 951: UN ÁCIDO BIFENILOXIPROPANOICO COMO MODULADOR DE CRTH2 E INTERMEDIOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 295/18 A61P 11/00, A61K 31/40

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

05/07/07

(31) Número de Solicitud

60/948,012

⑨

Comprobante de Pago No. 09-95,862 y 10-597

Fecha: 21-12-09 y 05-01-2010

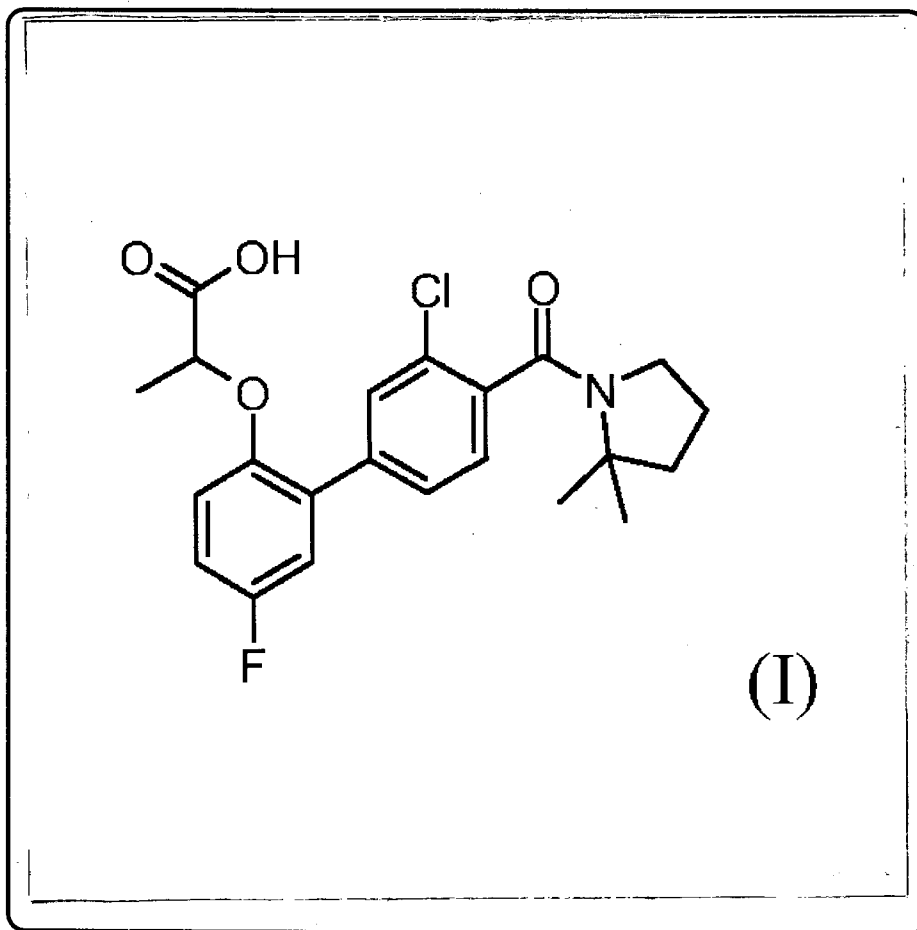
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 95.862
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001081- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 16:31:41
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 64

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			95846	21/12/2009	2,762,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 597
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001081- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 16:31:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

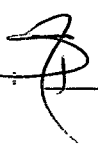
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	36907964	05/01/2010	5,238,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01 01	SOLICITUDES	
		998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR	14,000.00
		TOTAL :	14,000.00

SON: CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

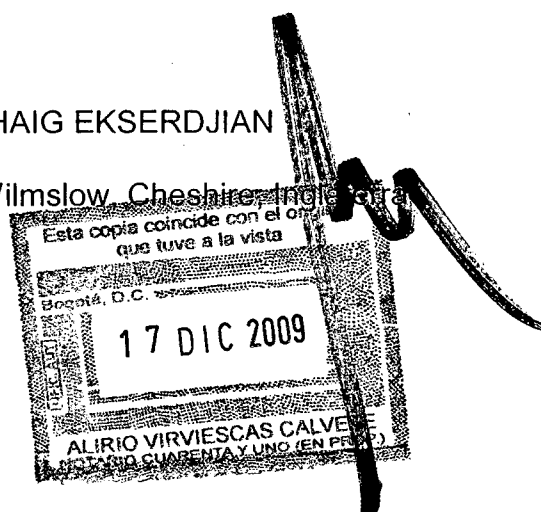
Certificación Notarial

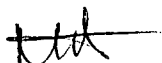
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




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

APOSTILLA

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

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

Certificado

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

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



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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

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

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

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

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

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

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

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



46716

7

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

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

de, **AstraZeneca AB**,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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

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

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a

duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

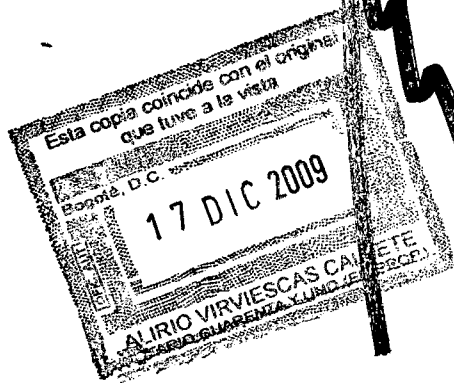
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden

legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

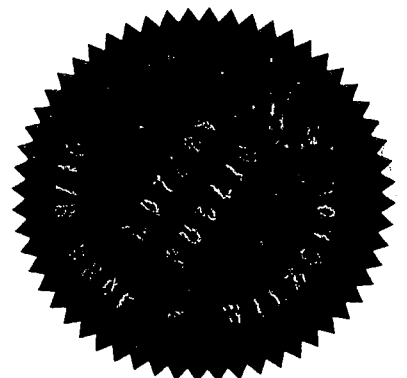
that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes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

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.



J. H. Huse
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres
- Certified/Attesté
6. the/le **02 August 2004**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

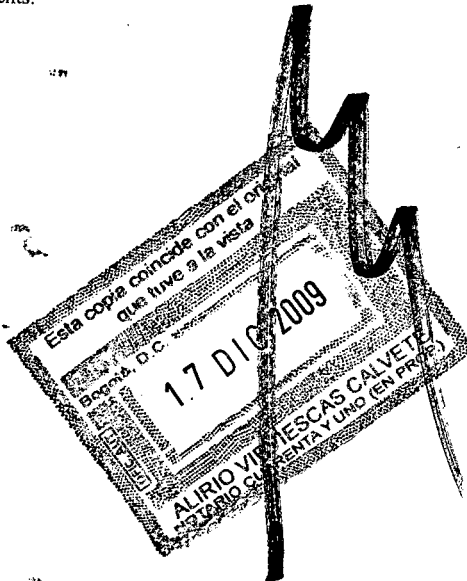
9. Stamp:
timbre:

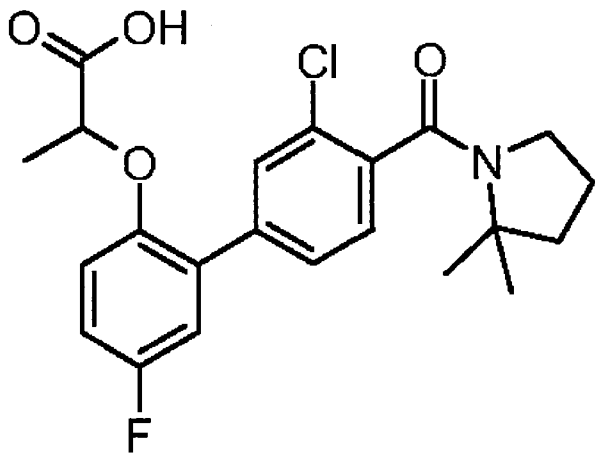
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



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

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





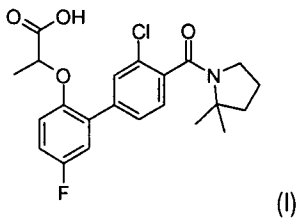
(I)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No.º de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 295/18	
(22) Fecha de solicitud: 06-01-2010		(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/948,012	(32) Fecha 05-07-07	(33) País US
		(72) Inventor(es) BONNERT, Roger, Victor; LUKER, Timothy, Jon; PATEL, Anil y RIGBY, Aaron.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 05-02-2010		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 08/01/09	
Fecha de presentación de la solicitud: 01/07/08		Nº publicación: WO 2009/004379 A1	
No. de solicitud PCT/GB2008/050525			
(54) Título: "COMPUESTOS NUEVOS 951: UN ÁCIDO BIFENILOXIPROPANOICO COMO MODULADOR DE CRTH2 E INTERMEDIOS"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula (I):



como una mezcla de ácido (2S)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y ácido (2R)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico,
o solvatos de estos o sales farmacéuticamente aceptables de estos o solvatos de sales farmacéuticamente aceptables.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 06-01-2010

(51) Clasificación Internacional: C07D 295/18

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) BONNERT, Roger, Victor; LUKER, Timothy, Jon; PATEL, Anil y RIGBY, Aaron.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

60/948,012

05-07-07

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-02-2010

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

Fecha de presentación de la solicitud: 01-07-08

No. de solicitud **PCT/GB2008/050525**

(87) Publicación internacional

Fecha: 08-01-09

N° publicación: **WO 2009/004379 A1**

(54) Título: **"COMPUESTOS NUEVOS 951: UN ÁCIDO BIFENILOXIPROPANOICO COMO MODULADOR DE CRTH2 E INTERMEDIOS"**

M



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 06-01-2010

(51) Clasificación Internacional: C07D 295/18

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) BONNERT, Roger, Victor; LUKER, Timothy, Jon; PATEL, Anil y RIGBY, Aaron.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad
60/948,012

(32) Fecha
05-07-07

(33) País
US

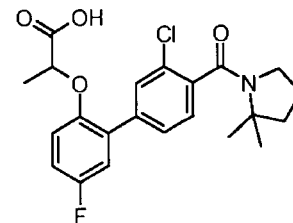
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-02-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 01-07-08
No. De solicitud PCT/GB2008/050525

(87) Publicación internacional:

Fecha: 08-01-09

No. Publicación: WO 2009/004379 A1



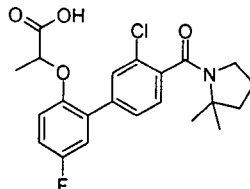
(I)

(54) Título: "COMPUESTOS NUEVOS 951: UN ÁCIDO BIFENILOXIPROPANOICO COMO MODULADOR DE CRTH2 E INTERMEDIOS"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula (I):



(I)

como una mezcla de ácido (2S)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y ácido (2R)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico,
o solvatos de estos o sales farmacéuticamente aceptables de estos o solvatos de sales farmacéuticamente aceptables.

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050525

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D295/18 A61K31/40 A61P11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/089885 A (ASTRAZENECA AB [SE]; BONNERT ROGER [GB]; BROUGH STEPHEN [GB]; DAVIES A) 21 October 2004 (2004-10-21) cited in the application Abstract; claims; examples.	1-24
X	WO 2006/021759 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; LUKER TIMOTHY JON [GB];) 2 March 2006 (2006-03-02) cited in the application Abstract; claims; examples 37, 44.	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 November 2008

Date of mailing of the international search report

24/11/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/050525

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004089885 A	21-10-2004	AU 2004228599 A1	21-10-2004
		BR PI0409109 A	28-03-2006
		CA 2521425 A1	21-10-2004
		CN 1791572 A	21-06-2006
		EP 1611091 A1	04-01-2006
		IS 8108 A	31-10-2005
		JP 2006522118 T	28-09-2006
		KR 20050112123 A	29-11-2005
		MX PA05010682 A	12-12-2005
		NZ 542972 A	31-07-2008
		US 2006264435 A1	23-11-2006
WO 2006021759 A	02-03-2006	AR 053092 A1	25-04-2007
		AU 2005276281 A1	02-03-2006
		BR PI0514448 A	10-06-2008
		CA 2575200 A1	02-03-2006
		CN 101048369 A	03-10-2007
		EP 1784388 A1	16-05-2007
		JP 2008510778 T	10-04-2008
		KR 20070047319 A	04-05-2007
		US 2008132480 A1	05-06-2008
		UY 29079 A1	31-03-2006

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 January 2009 (08.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/004379 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 295/18 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

[GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/050525

(74) Agent: ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date: 1 July 2008 (01.07.2008)

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/948,012 5 July 2007 (05.07.2007) US

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BONNERT, Roger, Victor [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). LUKER, Timothy, Jon [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). PATEL, Anil [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). RIGBY, Aaron

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS 951: A BIPHENYLOXYPROPANOIC ACID AS CRTH2 MODULATOR AND INTERMEDIATES

(57) Abstract: The present invention relates to amide compounds useful as pharmaceuticals for treating respiratory disorders such as asthma, rhinitis and COPD.

WO 2009/004379 A1

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/GB2008/050525

International filing date (day/month/year)
01.07.2008

Priority date (day/month/year)
05.07.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D295/18 A61K31/40 A61P11/00

Applicant
ASTRAZENECA AB

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

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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Weisbrod, Thomas

Telephone No. +49 89 2399-8931



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-24</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item I

Basis of the opinion

The application relates to

- (i) a biphenyloxypropionic acid (I), its solvates and pharmaceutically acceptable salts (claims 1-12);
- (ii) an amine salt of compound (I) (claims 5-8);
- (iii) subject-matter referring to these compounds (claims 13-18, 23-24); and
- (iv) intermediates (1a), (1c), (1d), (1f) (claims 19-22).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1 Claims 14-16 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for a first or further medical treatment.

- 2 Reference is made to the following documents.

D1: WO 2004/089885 A, 21 October 2004; cited in the application.

D2: WO 2006/021759 A, 2 March 2006; cited in the application.

- 3 Novelty

The present compound (I) is generally comprised in the teaching of the cited prior art (cf. claim 1 of both **D1** and **D2**), but not specifically disclosed. Compound (I) and subject-matter referring to it is thus a novel selection of said prior art. The intermediate compounds of claims 19-22 are neither disclosed in **D1** nor **D2**. The claimed matter is thus novel vis-à-vis **D1** and **D2**.

- 4 Inventive Step

D2 is the most relevant state of the art, because its examples are more similar to

the present compound (I) than those of D1. Merely as the solution of the problem of selecting a CRTh2 receptor modulator from D2, the compound (I) is obvious to the skilled artisan, because the desired activity for compound (I) is taught in D1. Inventive step may be acknowledged if the applicant would substantiate an unexpected effect for the (2S)-enantiomer (I) in comparison with the structurally most similar example 37 of D2. As such substantiated unexpected effect is at present not evident, the claims 1-24 do not comply with the criterion of inventive step.

In addition, claims 13-18 and 24 lack inventive step, because it is not plausible that substantially all solvates and amine salts of compound (I) were pharmaceutically acceptable.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The application does not comply with the requirements of Article 6 PCT.

- 1 Claims 1, 4, 5, and 7-12 are drafted as separate independent claims although the subject-matter of claims 4 and 9-12 is comprised in the scope of claim 1; the subject-matter of claims 7-8 is comprised in claim 5; and claim 5 overlaps substantially with claim 1. The current set of claims does thus not comply with the conciseness requirement of Article 6 PCT.
- 2 Claims 8, 10, and 12 do not comply with Article 6 and Rule 6.2(a) PCT, because they refer unnecessarily to the figures. The vague term "substantially", furthermore, renders them unclear.
- 3 Claims 9 and 11 do not unequivocally distinguish the two claimed crystal forms, because the two-theta values of 15.0 (claim 9) and 15.1 (claim 11) are identical within the usual XRPD error margin of ± 0.20 degree two theta.
- 4 Claim 14 is to be objected under Article 6 PCT, because the therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition. The objection could be overcome by introducing in the claims a list of pathological conditions cited in the application.

**COMPUESTOS NUEVOS 951: UN ÁCIDO BIFENILOXIPROPANOICO COMO
MODULADOR DE CRTH2 E INTERMEDIOS**

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

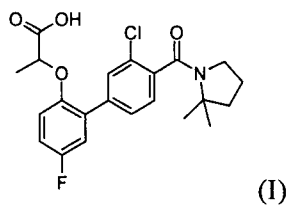
La presente invención se refiere a compuestos de amida útiles como fármacos para el tratamiento de de desórdenes respiratorios tales como asma, rinitis y EPOC.

**COMPUESTOS NUEVOS 951: UN ÁCIDO BIFENILOXIPROPANOICO COMO
MODULADOR DE CRTH2 E INTERMEDIOS**

- 5 La presente invención se refiere a ciertos ácidos fenoxiacéticos y sales y solvatos de estos útiles como compuestos farmacéuticos para tratar trastornos respiratorios, composiciones farmacéuticas que los contienen y los procesos para su preparación. También se divulgan formas cristalinas.
- 10 WO2004/089885 y WO 2006/021759 revelan una serie de compuestos que incluyen compuestos basados en amidas que son activos en el receptor CRTh2 y se espera que sean útiles para el tratamiento de varias enfermedades respiratorias, incluidas el asma y la EPOC.
- 15 Se ha descubierto que una amida biarílica que no se divulga en las solicitudes anteriores es activa en el receptor CRTh2 y presenta propiedades biológicas particularmente beneficiosas. El compuesto de la invención combina una potencia elevada frente a CRTh2 con una semivida larga y una velocidad de recambio metabólico baja cuando se miden en hepatocitos humanos.

20

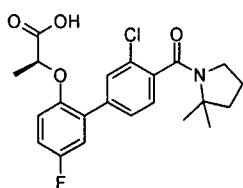
En un primer aspecto, la invención proporciona, por lo tanto, un compuesto de fórmula (I):



- 25 como una mezcla de ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y ácido (2*R*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico, o solvatos de estos o sales farmacéuticamente aceptables de estos o solvatos de sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la invención, el compuesto (I) está sustancialmente en forma de enantiómero (S). En una realización de la invención, el compuesto (I) está presente en forma de al menos un 90% de enantiómero (S), en otra realización al menos un 95% de enantiómero (S) y en otra realización al menos un 99% de enantiómero (S).

Por lo tanto, otra realización de la invención comprende un compuesto de fórmula (I):



10 (I)

o un solvato de este o sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable.

Como se indicó a continuación, el compuesto de fórmula (I) puede existir en forma de otras formas estereoisoméricas. Otros isómeros, incluidos los tautómeros y mezclas de estos, también constituyen un aspecto de la presente invención. Se sobreentenderá que cabe esperar que otros isómeros de los compuestos de fórmula (I), específicamente el ácido (2R)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico, presenten actividad frente a CRTh2, así como también las mezclas de isómeros (R) y (S).

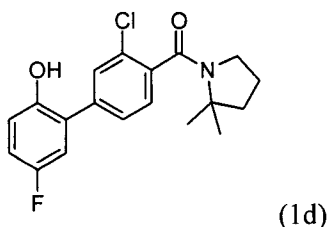
El compuesto de fórmula (I) anterior se puede convertir en un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de una sal. En una realización de la invención, el compuesto está en forma de una sal de adición de base. Las sales de adición de base incluyen las sales preparadas a partir de bases farmacéuticamente aceptables atóxicas incluidas bases inorgánicas u orgánicas. Las bases derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, aluminio, calcio, litio, magnesio, sodio, cinc y otras sales metálicas. Las sales derivadas de bases farmacéuticamente aceptables atóxicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, aminas sustituidas incluidas las aminas

sustituidas naturales, aminos cíclicos y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, benzatina, cafeína, colina, cloroprocaina, cicloprocaina, *N',N'*-dibenciletilendiamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietil-aminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, meglumina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamínicas, procaína, purinas, butilamina terciaria (2-metilpropan-2-amina), teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y etanolamina, y análogos, así como también cationes amonio atóxicos y amonio cuaternarios incluidos, pero sin limitarse a, amonio, tetrametilamonio y tetraetilamonio.

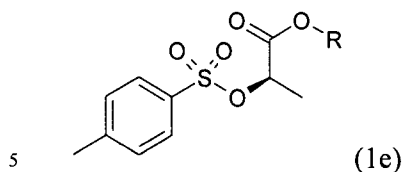
En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) está en forma de la sal de 2-metilpropan-2-amina. Los solvatos, incluidos los hidratos, constituyen otro aspecto de la invención, así como también los solvatos de sales tales como los solvatos de sales de 2-metilpropan-2-amina.

Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos que se describen posteriormente en los ejemplos. Como alternativa, los compuestos se pueden preparar como una mezcla de enantiómeros que se pueden separar y purificar posteriormente empleando técnicas de uso común en la materia para dar el isómero (S) puro o sustancialmente puro, por ejemplo, empleando cromatografía. Como otra alternativa, se pueden separar los isómeros de compuestos intermedios, tales como el compuesto (1f), antes de la desesterificación. Los compuestos intermedios de las fórmulas (1a), (1c), (1d) y (1f), como los definidos en los ejemplos de la presente, son nuevos y cada uno de ellos constituye una realización de la invención. En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1d):



con un compuesto de fórmula (1e):



en la cual R es un grupo que forma ésteres, seguido de la desesterificación del derivado resultante y con la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal. El grupo R que forma ésteres suele ser C₁₋₆alquilo, preferentemente metilo. En una realización, la reacción se lleva a cabo de forma conveniente en un solvente adecuado a temperatura elevada empleando las condiciones que se especifican en los ejemplos de la presente.

Las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I) y las sales/solvatos de estos constituyen otro aspecto de la invención. Una realización de la invención se refiere a las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I) en forma de ácido libre y como la sal de 2-metilpropan-2-amina como se definen y ejemplifican en la presente.

El compuesto de la invención, o una sal/solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede utilizarse en el tratamiento de:

1. aparato respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, incluidas el asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluida la inducida por aspirina y por AINE) y el asma inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todo tipo de gravedad, y otros causantes de hiperrespuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluida la bronquitis infecciosa y eosinofílica;

enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas con este; neumonía por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluidas la alveolitis criptogénica fibrosa, neumonía idiopática intersticial, complicaciones debidas al tratamiento antineoplásico de fibrosis e infección crónica, incluidas la

5 tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones debidas a trasplantes de pulmón; vasculitis y afecciones trombóticas de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, incluido el tratamiento de tos crónica asociada a enfermedades inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y de tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica, incluidas la rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis

10 perenne y estacional incluida la nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluidos el resfriado común y la infección debida a virus sinticial respiratorio, influenza, coronavirus (incluido el SRAG) y adenovirus;

2. hueso y articulaciones: artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primarias como secundarias a, por ejemplo, displasia

15 congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, dolor lumbar y de cuello; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluidas la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía indiferenciada; artritis séptica y otras artropatías, y trastornos óseos relacionados con infección como tuberculosis, incluida la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet;

20 sinovitis aguda y crónica inducida por cristales incluida la gota por urato, enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio e inflamación de tendón, sinovial y bursitis relacionadas con apatita de calcio; enfermedad de Behçet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo; miopatías

25 inflamatorias incluidas la dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluidas las artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución articular y los síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluida la arteritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu, el síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica y vasculitis asociadas con infección

30 viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; lumbago; fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells y fiebre de Hibernia familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias inducidas por fármacos, tendinitis y miopatías;

3. dolor y remodelación del tejido conjuntivo de trastornos musculoesqueléticos debidos a lesiones [por ejemplo, lesiones deportivas] o enfermedades: artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía por cristales), otra enfermedad articular (como degeneración de disco intervertebral o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, trastorno mixto del tejido conjuntivo, espondiloartropatías o periodontopatía (como periodontitis);
- 5
4. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas y reacciones de hipersensibilidad retardada; fitodermatitis y fotodermatitis;
- 10
- dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroatrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide cutáneo, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollar, urticaria, angioedema, vasculitides, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa;
- 15
- paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melánico y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluida en erupciones fijas por fármacos;
5. Ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluida la conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmatitis incluida la oftalmitis
- 20
- simpática; sarcoidosis; infecciones incluidas las virales, micóticas y bacterianas;
6. aparato digestivo: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluido el reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluida la colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celiaca, síndrome del colon irritable y alergias relacionadas con la alimentación que pueden tener efectos lejos de los intestinos (por
- 25
- ejemplo, migraña, rinitis o eccema);
7. abdominal: hepatitis, incluidas la autoinmunitaria, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis y pancreatitis tanto aguda como crónica;
8. genitourinario: nefritis, incluidas intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, incluidas la cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner;
- 30
- uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);

9. rechazo de aloinjerto: agudo y crónico después de, por ejemplo, un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de una transfusión sanguínea; o enfermedad crónica del injerto contra el receptor;
10. SNC: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos que causan demencia, incluidos 5 CJD (Creutzfeldt-Jakob) y nvCJD (nueva variante de Creutzfeldt-Jakob); amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) incluidos el dolor visceral, cefalea, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor óseo y articular, dolor que 10 surge de la invasión del cáncer y tumoral, síndromes de dolor neuropático, incluidos el dolor diabético, posherpético y neuropatías asociadas con VIH; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios;
11. otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos incluidos tiroiditis de Hashimoto, 15 enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolipídico;
12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluidos el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary y síndromes 20 paraneoplásicos;
13. cardiovascular: aterosclerosis, que afecta a la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunitarias, incluida la sarcoidosis miocárdica; lesiones por reperfusión e isquemia; endocarditis, valvulitis y aortitis, incluidas las infecciosas (por ejemplo, sifilíticas); vasculitides; trastornos de las 25 venas proximales y periféricas, incluidas la flebitis y trombosis, incluida la trombosis de venas profundas y las complicaciones de venas varicosas;
14. oncología: tratamiento de cánceres comunes, incluidos los de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, tumores de piel y cerebro, y neoplasias que afectan a la médula ósea (incluidas las leucemias) y sistemas 30 linfoproliferativos, como el linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano; incluida la prevención y el tratamiento de enfermedades metastásicas y recidivas de tumores, y síndrome paraneoplásicos; y

15. aparato digestivo: enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno del colon irritable, síndrome del colon irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con la alimentación que tienen efectos lejos de los
5 intestinos, por ejemplo, migraña, rinitis y eccema.

16. enfermedades asociadas con niveles incrementados de PGD_2 o sus metabolitos.

Así pues, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se definió previamente en la presente, para usar en terapia.

10 Preferentemente, los compuestos de la invención se emplean para tratar enfermedades en las que el receptor de quimiocinas pertenece a la subfamilia de los receptores de CRTh2 .

Entre las afecciones particulares que se pueden tratar con los compuestos de la invención se encuentran el asma, la rinitis, EPOC y otras enfermedades asociadas a niveles
15 incrementados de PGD_2 o sus metabolitos. Se prefiere emplear los compuestos de la invención para tratar el asma, la rinitis o EPOC.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se definió previamente en la presente en la fabricación de un medicamento para usar en terapia.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se definió previamente en la presente, en la fabricación de un medicamento para usar en terapia combinado con fármacos empleados para tratar el asma, la rinitis o EPOC (tales como esteroides inhalados y orales, agonistas de los receptores de β_2 inhalados y antagonistas de
25 los receptores de leucotrienos orales).

La invención se refiere además a terapias combinadas en las que un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra simultánea o consecutivamente, o como un preparado combinado con otro uno o más
30 agentes terapéuticos para el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, tales como (pero sin limitarse a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad

pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal, se pueden combinar los compuestos de la invención con los agentes que se indican a continuación.

Agentes antiinflamatorios no esteroides (en lo sucesivo, AINE), incluidos los
5 inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1 / COX-2 de aplicación tópica o sistémica (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como el naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como el ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como la fenilbutazona, salicilatos tales como la aspirina); inhibidores selectivos de la COX-2 (tales
10 como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico inhibidores de la ciclooxigenasa (CINOD); glucocorticosteroides (administrados por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato; leflunomida; hidroxiclороquina; d-penicilamina; auranofina u otros
preparados de oro parenteral u oral; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares como
15 derivados del ácido hialurónico, y suplementos nutricionales, como la glucosamina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con una citocina o un agonista o antagonista de la función de citocina, (incluidos los agentes que actúan sobre los sistemas de transducción de señales de citocinas tales como los moduladores del sistema SOCS)
20 incluidos los interferones alfa, beta y gamma; el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1); interleucinas (IL), incluidas de la IL1 a la 17, y antagonistas o inhibidores de interleucinas tales como anakinra; inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tales como los anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo, infliximab; adalimumab y CDP-870) y antagonistas del receptor de TNF incluidas moléculas de
25 inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.

Además la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un anticuerpo monoclonal dirigido a los linfocitos B (tales como CD20 (rituximab), MRA- α IL16R y linfocitos T,
30 CTLA4-Ig, HuMax IL-15).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un modulador de la función

del receptor de quimiocinas tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un inhibidor de metaloproteasas de matriz (MMP), es decir, las estromelisinas, las collagenasas y las gelatinasas, así como también la agrecanasa; especialmente la collagenasa-1 (MMP-1), la collagenasa-2 (MMP-8), la collagenasa-3 (MMP-13), la estromelisina-1 (MMP-3), la
10 estromelisina-2 (MMP-10) y la estromelisina-3 (MMP-11), y MMP-9 y MMP-12, incluidos agentes como la doxiciclina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la
15 proteína que activa la 5-lipoxigenasa (FLAP) como; zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; una *N*-tiofen-2-alquilsulfonamida sustituida en la posición 5; 2,6-di-*tert*-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto 2-cianonaftalénico sustituido con piridinilo como L-739,010; un compuesto 2-cianoquinolínico como L-746,530; o un compuesto
20 indólico o quinolínico como MK-591, MK-886 y BAY x 1005.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un antagonista del receptor para leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄ seleccionado del grupo conformado por fenotiazin-3-onas tales como L-651,392; compuestos amidínicos tales como CGS-
25 25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de la
30 fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantanina, incluidas la teofilina y la aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE incluidos un inhibidor de PDE₄, un inhibidor de la isoforma PDE_{4D} o un inhibidor de PDE₅.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un antagonista del receptor tipo 1 de histamina tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicada por vía oral, tópica o parenteral.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de la bomba de protones (como omeprazol) o un antagonista del receptor de histamina tipo 2 gastroprotector.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un antagonista del receptor de histamina tipo 4.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista del receptor adrenérgico alfa-1/alfa-2, como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y agentes anticolinérgicos incluido un antagonista del receptor muscarínico (M1, M2 y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzapina o telenzepina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agonista de los receptores adrenérgicos beta (incluidos los subtipos 1-4 de los receptores beta) como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol o pirbuterol, o un enantiómero quiral de estos.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cromona, como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un glucocorticoide como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesónida, propionato de fluticasona, ciclesónida o furoato de mometasona.

5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente que modula un receptor nuclear de hormonas como los PPAR.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con una inmunoglobulina (Ig) o
10 un preparado de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo, omalizumab).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y otro antiinflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, como talidomida o uno de sus derivados, un retinoide, ditanol o
15 calcipotriol.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; e inmunomoduladores tales como tiopurinas, y corticosteroides tales como budesónida.

20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un antibiótico tal como un derivado de la penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglucósido inhalado; un antiviral incluidos aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina,
25 ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasas como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa como nevirapina o efavirenz.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente cardiovascular como
30 un bloqueador de los canales del calcio, un bloqueador de los receptores adrenérgicos beta, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), un antagonista del receptor

de angiotensina 2; un hipolipemiente como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas como pentoxifilina; un trombolítico, o un anticoagulante como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente del SNC como un antidepresivo (por ejemplo, sertralina), un antiparkinsoniano (como deprenilo, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB como selegina y rasagilina, un inhibidor de comP como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de la nicotina, un agonista de la dopamina o un inhibidor de la sintasa del óxido nítrico neuronal), o un fármaco anti-Alzheimer como donepezilo, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un analgésico para el tratamiento del dolor agudo o crónico, como un analgésico que actúa a nivel central o periférico (por ejemplo, un opioide o uno de sus derivados), carbamazepina, fenitoína, valproato sódico, amitriptilina u otros antidepresivos, paracetamol, o un antiinflamatorio no esteroide.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un anestésico local aplicado tópica o parenteralmente (incluido inhalado) como lignocaína o uno de sus derivados.

También se puede emplear un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, combinado con un agente antiosteoporosis incluido un agente hormonal como el raloxifeno o un bifosfonato como el alendronato.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor de activación de las plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleucinas (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión incluidos los antagonistas de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de cinasas tal como un inhibidor de la tirosina cinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo, Gefitinib o Imatinib mesilato), una serina/treonina cinasa (tal como un inhibidor de una cinasa MAP como p38, JNK, proteína cinasa A, B o C, o IKK) o una cinasa implicada en la regulación del ciclo celular (tal como una cinasa dependiente de cilina);

(viii) inhibidor de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; (ix) antagonista de los receptores quinín-B1. - o B.sub2. (x) agente antigota, por ejemplo, colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGF β); (xv) factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento fibroblástico, por ejemplo, factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF); (xviii) capsaicina en crema; (xix) antagonista del receptor de la taquicinina NK.sub1. o NK.sub3. tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (xxiii) inhibidor de P38; (xxiv) agente modulador de la función de los receptores tipo Toll (TLR), (xxv) agente modulador de la actividad de los receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvi) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NF κ B, API, o STATS.

También se puede emplear un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, combinado con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, los agentes adecuados incluyen:

- (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de estos, como los empleados en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5 fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinosida citosina, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo, una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo, un alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide, tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etopósido, teniposida, amsacrina, topotecán o una camptotecina);
- (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador por disminución del receptor de

- estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un agonista de LHRH o un antagonista de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo, acetato de megestrol), un inhibidor de la aromatasa (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α - reductasa tal como finasterida;
- (iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo, un inhibidor de la metaloproteinasas como marimastat o un inhibidor de la función del receptor del plasminógeno tipo urocinasa);
- (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo anti-factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina cinasa o un inhibidor de la serina/treonina cinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, un inhibidor de la familia de tirosina cinasas EGFR como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib) o 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular bevacizumab, un compuesto descrito en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354) o un compuesto que funciona por otro mecanismo (por ejemplo, linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ o una angiostatina);
- (vi) un agente que produce un efecto dañino vascular como combretastatina A4, o un compuesto divulgado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;
- (vii) un agente empleado en la terapia antisentido, por ejemplo, uno dirigido a uno de los objetivos indicados previamente, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) un agente empleado en un enfoque de terapia génica, por ejemplo, enfoques para reemplazar los genes aberrantes, tales como p53 aberrante, o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques de GDEPT (terapia mediante la activación enzimática de profármacos dirigida

por genes) como los que emplean citosina deaminasa, timidina cinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia tal como la terapia génica resistente a múltiples fármacos; o (ix) un agente usado en un enfoque inmunoterapéutico, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas como la interleucina 2, interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de linfocitos T, enfoques que emplean células inmunitarias transfectadas como las células dendríticas transfectadas con genes de citocinas, enfoques que emplean líneas celulares tumorales transfectadas con genes de citocinas y enfoques que emplean anticuerpos antiidiotípicos.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente en la presente para utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones humanas en las cuales la modulación de la actividad de los receptores CRTh2 es beneficiosa.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico/a" y "terapéuticamente" se deben interpretar según corresponda.

La invención proporciona además un método de tratamiento de enfermedades mediadas por PGD2 o sus metabolitos donde el prostanoide se une a su receptor (especialmente CRTh2), que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente en la presente.

La invención también proporciona un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria, especialmente psoriasis, en un paciente que padece o corre el riesgo de contraer dicha enfermedad que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente en la presente.

La dosificación administrada variará para los usos terapéuticos mencionados precedentemente, por supuesto, según el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.

La dosificación administrada variará para los usos terapéuticos mencionados precedentemente, por supuesto, según el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.

El compuesto de fórmula (I), sus profármacos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos se pueden usar como tales pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato (principio activo) está en asociación con una adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente entre 0,05 y 99% en peso (por ciento en peso), más preferentemente entre 0,05 y 80% en peso, aún más preferentemente entre 0,10 y 70% en peso, e incluso aún más preferentemente entre 0,10 y 50% en peso de principio activo, basándose todos los porcentajes en peso en el total de la composición.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se definió anteriormente en la presente, asociado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente, (p. ej., al pulmón y/o a las vías respiratorias o a la piel) en forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcanos y formulaciones en polvo seco; o sistémicamente, p. ej., mediante administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o mediante administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones; o mediante administración subcutánea; o mediante administración rectal en forma de supositorios; o transdérmicamente. El compuesto de la invención se administra preferentemente por vía oral.

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los cuales, a menos que se indique algo diferente:

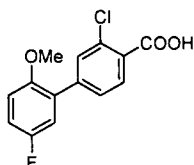
- (i) los compuestos del título y del subtítulo de los ejemplos y los métodos se nombraron utilizando el programa ACD labs/name (versión 8.0) de Advanced Chemical Development Inc, Canadá;
- (ii) a menos que se indique lo contrario, la HPLC preparativa en fase inversa (RPHPLC) se realizó utilizando una columna de sílice en fase inversa Symmetry, NovaPak o Ex-Terra;
- (iii) cromatografía en columna flash se refiere a cromatografía de sílice en fase normal;

- (iv) los solventes se secaron con MgSO_4 o Na_2SO_4 ;
- (i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación rotaria al vacío y los procedimientos de preparación se llevaron a cabo después de la eliminación de los sólidos residuales como los agentes de secado por filtración;
- 5 (vi) a menos que se indique lo contrario, las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el rango de 10-40 °C y en una atmósfera de gas inerte tal como argón o nitrógeno;
- (vii) los rendimientos se dan a efectos meramente ilustrativos y no son necesariamente el máximo alcanzable;
- 10 (viii) las estructuras de los productos finales de fórmula (I) se confirmaron mediante técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) (generalmente de protón) y espectros de masas; las multiplicidades de los picos se expresan como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; a, ancho; c, cuatriplete, quin, quintuplete. Los datos de ^1H RMN se presentan en forma de valores delta para los protones diagnósticos
- 15 principales, dados en partes por millón (ppm) respecto a un patrón interno de tetrametilsilano (TMS).
- (ix) los intermedios se caracterizaron mediante un análisis por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), espectrometría de masas (MS), infrarrojo (IR) o RMN;
- 20 (x) espectros de masas (MS): generalmente, si se dan, solo se presentan los iones que indican la masa original; MM = MultiModo;
- (xi) se utilizan las siguientes abreviaturas:

	EtOAc	Acetato de etilo
25	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
	NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidinona
	MgSO_4	Sulfato de magnesio
	THF	Tetrahidrofurano
	TA	TEMPERATURA AMBIENTE
30	DCM	Diclorometano
	MeCN	Acetonitrilo

Ejemplo 1: Ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico

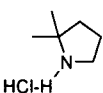
a) Ácido 3-cloro-5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-carboxílico



- 5 Se suspendieron el ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (1.1 g) y el ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico (0.94 g) en tolueno (20 mL) y etanol (20 mL). Se añadieron una solución acuosa de carbonato de sodio 2M (16 mL) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.14 g) y la reacción se calentó a 95 °C durante 20 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (que se desechó). La capa acuosa se acidificó con ácido
- 10 clorhídrico acuoso 2M, se extrajo con acetato de etilo, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar el producto del subtítulo como un sólido color crema (1.25 g).

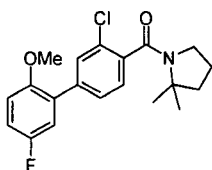
MS: APCI(-ve) 279

b) Sal clorhidrato de 2,2-dimetilpirrolidina



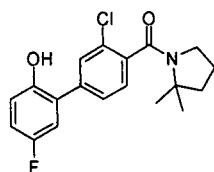
- 15 Se agitó el *N*-óxido de 5,5-dimetil-1-pirrolina (2 g) en etanol (40 mL) que contenía Pd/C al 10% (0.5 g) en atmósfera de hidrógeno (4 bar) durante la noche. La mezcla se purgó con nitrógeno, se filtró a través de celita y el filtrado se trató con HCl 4M en dioxano (5 mL). La solución se concentró a presión reducida y se formó un azeótropo con tolueno (x2) para
- 20 dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanquecino (2.10 g).

¹H RMN: δ (CDCl₃) 9.52 (2H, s a), 3.46-3.37 (2H, m), 2.15-2.01 (2H, m), 1.91-1.85 (2H, t), 1.55 (6H, s).

c) 1-[(3-Cloro-5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)carbonil]-2,2-dimetilpirrolidina

Se trató el producto del paso a) (1.25 g) en DCM (20 mL) con cloruro de oxalilo (0.44 mL) y una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo, el cual formó un azeótropo con tolueno. Este cloruro de ácido se disolvió en DCM (10 mL) y se trató con el producto de b) (0.60 g) seguido de trietilamina (0.4 mL) y la reacción se agitó a TA durante la noche. La capa orgánica se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar el producto del subtítulo como un sólido color crema (0.6 g).

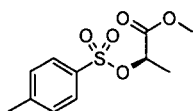
MS: APCI(+ve) 362

d) 3'-Cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-ol

El producto del paso c) (0.6 g) en DCM (10 mL) se trató con tribromuro de boro 1.0 M en DCM (5 mL) y la reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua helada, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar el producto del subtítulo como un sólido (0.5 g).

MS: APCI(-ve) 346

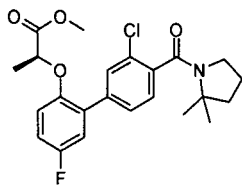
¹H RMN (300 MHz, D₆-DMSO) δ 7.69 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.19 (1H, dd), 7.05 (1H, td), 6.95 (1H, dd), 3.17 (2H, t), 1.87 - 1.71 (4H, m), 1.52 (6H, s).

e) (2R)-2-[[[4-Metilfenil)sulfonil]oxi]propanoato de metilo

Se disolvió el éster metílico de 2-hidroxiopropanoico (6.66 g) en MeCN (34 mL) y la solución se enfrió hasta 5 °C. Se añadió trietilamina (9.8 mL) seguida de clorhidrato de trimetilamina (0.62 g). Se añadió una solución de cloruro de *p*-toluensulfonilo (11.6 g) en MeCN (34 mL) (se sometió a ultrasonidos hasta su completa disolución) en el transcurso de 20 min manteniendo la temperatura de reacción inferior a 5 °C. La reacción se filtró a través de celita y se lavó con más MeCN. El filtrado se concentró casi a sequedad (baño a 30°C) y se particionó entre éter dietílico y agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄) y los solventes se eliminaron para dar el producto del subtítulo como un aceite amarillo que solidificó en el congelador (13.71 g).

¹H RMN: δ (CDCl₃) 7.82 (2H, d), 7.35 (2H, d), 4.95 (1H, c), 3.67 (3H, s), 2.45 (3H, s), 1.51 (3H, d).

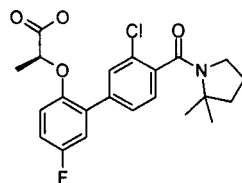
f) (2*S*)-2-({3'-Cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoato de metilo



El intermedio del paso d) (2.83 g) se disolvió en MeCN (30 mL). Se añadieron el producto del paso e) (2.11 g) y carbonato de potasio (2.25 g) y la mezcla se calentó hasta 65 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar hasta TA y se extrajo con éter dietílico (x2), se secó (MgSO₄) y concentró a presión reducida para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía flash en columna sobre sílice utilizando isohexano:acetato de etilo (3:1) como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (2.29 g).

MS: APCI(+ve) 434

g) Ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico

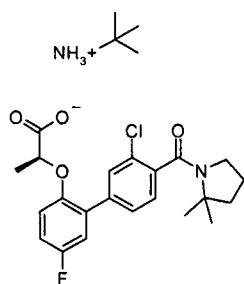


El producto del paso e) se trató con una solución de hidróxido sódico 2M (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL), y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con éter dietílico (que se desechó). La capa orgánica se acidificó con ácido clorhídrico 2M, se extrajo con acetato de etilo, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar un aceite. El aceite se purificó por HPLA prep en fase inversa (columna Xterra utilizando un gradiente de un 25-95% de MeCN en TFA acuoso al 0.2% como eluyente) para dar el producto del título como un sólido blanco (1.70 g).

MS: APCI(-ve) 418

¹H RMN: δ (D6-DMSO) 7.81 (1H, s), 7.66-7.63 (1H, d), 7.42-7.14 (3H, m), 7.01-6.96 (1H, m), 4.93-4.86 (1H, c), 3.19-3.15 (2H, m), 1.86-1.73 (4H, m) 1.52 (6H, s), 1.45-1.42 (3H, d).

Ejemplo 2: Sal del ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y 2-metilpropan-2-amina



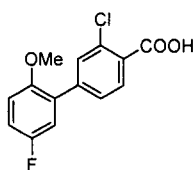
Se disolvió el producto del paso g) del ejemplo 1 (1.20 g) en acetato de etilo, se añadió *tert*-butilamina (1 eq) y los volátiles se eliminaron al vacío. El sólido resultante se recrystalizó en MeCN (30 mL) para dar el producto del título como un sólido blanco cristalino (0.51 g).

MS: APCI(-ve) 418

¹H RMN: δ (D6-DMSO) 8.04 (1H, m ancho), 7.73 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.18 (1H, dd), 7.07 (1H, td), 6.88 (1H, dd), 4.42-4.40 (1H, c), 3.18 (2H, t), 1.84-1.75 (4H, m) 1.51 (6H, s), 1.33 (3H, d), 1.19 (9H, s).

Ejemplo 3: Síntesis a gran escala de la sal del ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y 2-metilpropan-2-amina

a) Ácido 3-cloro-5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-carboxílico



Se disolvieron el ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (205 g) y el ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico (161 g) en tolueno (2 L) y etanol (2 L) en un reactor. Se añadió carbonato sódico (2 L de una solución acuosa 2 M) seguida de tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (15.39 g). La reacción se calentó a 75 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (2.5 L) y TBME (2 L) y se agitó. Se añadió más agua (0.5 L) y la mezcla se agitó 5 min más para que los sólidos se disolvieran completamente. Se separó la capa acuosa, se filtró a través de un lecho de celita y se enfrió hasta 15 °C. La solución se acidificó hasta pH 1 en el transcurso de 1 h mediante la adición de HCl conc. (532 mL, pH final 1). El sólido se filtró y se lavó con agua helada (400 ml) para dar un sólido color canela. Este se secó durante 72 h en un horno al vacío a 45 °C con CaCl₂ para dar el producto del subtítulo (237 g).

MS: APCI (-ve) 279

¹H RMN: δ (D6-DMSO) 7.84 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.14 - 7.18 (m, 1H), 3.78 (s, 3H).

Este proceso se repitió en una escala similar para dar otros 228 g (465 g en total).

b) 2,2-Dimetilpirrolidina



Se disolvió el 1-óxido de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-pirrol (0.31 L) en EtOAc (3 L) y se añadió Pd / C (32 g). La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (4 bar) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celita. Se añadió catalizador de Pd / C (32g) nuevo y se continuó hidrogenando durante 24 h más. La mezcla se filtró a través de celita. Se añadió catalizador de Pd / C (32g) nuevo y se continuó hidrogenando durante 24 h más. La mezcla

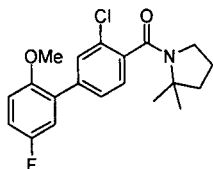
se filtró a través de celita. Se añadió catalizador de Pd / C (32g) nuevo y se continuó hidrogenando durante 24 h más. La mezcla se filtró a través de celita. Se añadió catalizador de Pd / C (32g) nuevo y se continuó hidrogenando durante 24 h más. La mezcla se filtró a través de celita. Se añadió catalizador de Pd / C (32g) nuevo y se continuó hidrogenando durante 24 h más. La mezcla se filtró a través de celita para dar una solución del producto del subtítulo en EtOAc (3.17 L) que se empleó sin tratamiento posterior.

El análisis de una alícuota por RMN reveló que la solución tenía una concentración de 0.74 M. GCMS confirmó que se había consumido todo el material de partida.

GCMS PM 99 (100%)

¹H RMN d (CDCl₃) 2.90 (t, 2H), 1.74 (quin, 2H), 1.46 (t, 2H), 1.09 (s, 6H).

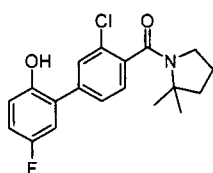
c) 1-[(3-Cloro-5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)carbonil]-2,2-dimetilpirrolidina



Se añadió cloruro de tionilo (0.177 L) a una suspensión del producto del paso a) (453 g) en tolueno (4 L) y la reacción se calentó a 75 °C durante 16 h. Se evaporaron los volátiles y el residuo formó un azeótropo con tolueno (1 L) para dar un sólido beis. Este se disolvió en acetato de etilo (1 L) y se añadió gota a gota en el transcurso de 30 min a una mezcla de trietilamina (0.45 L) en acetato de etilo (0.5 L) y el producto del paso b) (2.62 L) a 10 °C. La temperatura de reacción aumentó hasta 17 °C durante la adición. La reacción se agitó a 23 °C durante 1 h, posteriormente se lavó con agua (2 L), HCl 1N (2 L), NaHCO₃ sat. ac. (2 L) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 L). Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó para dar después del secado el producto del subtítulo como una sólido incoloro (550 g).

MS: APCI (+ve) 362 / 364

d) 3'-Cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-ol

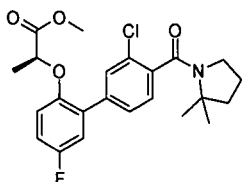


El producto de c) (550 g) se suspendió en ácido bromhídrico al 48% (4.5 L) y se calentó a 95 °C durante 12 h, posteriormente se enfrió hasta 23 °C y se agitó durante 72 h. El sólido se filtró y se lavó con agua (4 L) y posteriormente se secó hasta alcanzar un peso constante
5 obteniéndose 527 g de sólido. El sólido se suspendió en agua (5 L) y se agitó vigorosamente durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con agua hasta que el pH del filtrado fue 7. El material retenido en el filtro se lavó con isohexano y se secó en un horno al vacío a 45 °C durante 72 h para dar el compuesto del subtítulo (496 g).

10 MS: APCI (+ve) 348

¹H RMN δ (D6-DMSO) 9.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.05 (td, 1H), 6.95 (dd, 1H), 3.17 (t, 2H), 1.75 - 1.85 (m, 4H), 1.52 (s, 6H).

e) (2S)-2-((3'-Cloro-4'-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil)-5-fluorobifenil-2-il)oxi)propanoato de metilo
15

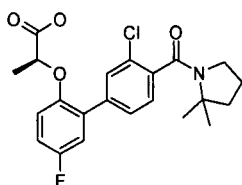


El producto del paso d) (206.4 g) se disolvió en NMP (1 L) y se añadió *tert*-butóxido de potasio (65.9 g) en porciones (6 x 10 g y 1 x 5.9 g). La temperatura aumentó hasta 35 °C durante la adición. La reacción se agitó a TA durante 30 min y posteriormente se añadió
20 gota a gota en el transcurso de 3 h a una solución de (2R)-2-[[4-(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]propanoato de metilo (ejemplo 1e, 169 g) en NMP (1 L) manteniendo la temperatura a 20 °C. La reacción se dividió en dos y cada mitad se agregó a agua (10 L) y se extrajo con éter dietílico (5 L). Cada fase acuosa se salinizó (añadiendo 1.5 Kg de NaCl) y se repitió la extracción con éter dietílico. Las capas orgánicas
25 combinadas se secaron (Na₂SO₄) y la evaporación del solvente dio el producto crudo (~300 g). Este producto crudo se combinó con una porción adicional de producto crudo

obtenido mediante la repetición de la síntesis (~310 g) y se purificó por HPLC prep a gran escala (Kromasil Silica 10µm 60Å, 25cm x 150mm, 20% de acetato de etilo en isohexano, 100ml/min, tiempo de barrido de 20 min, 280nm) para dar el compuesto del título (307 g). MS: APCI (+ve) 434

5

f) Ácido (2S)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico como ácido libre cristalino



Se añadió a una solución agitada vigorosamente del producto del paso e) (307 g) en THF (3 L) una solución de hidróxido de litio (148 g) en agua (0.6 L) y la reacción se agitó a TA durante 45 min. Se añadió solución acuosa de cloruro sódico al 20% (2.5 L) y se separaron las capas. La fracción orgánica se concentró al vacío, el residuo se redisolvió en agua (6 L) y la mezcla agitada se acidificó hasta pH 1 con HCl conc. El precipitado resultante se filtró y se lavó con porciones de agua hasta que el pH del filtrado fue 6. Se eluyó isohexano a través del material retenido en el filtro para eliminar el exceso de agua y el sólido se secó en un horno al vacío durante 48 h a 40 °C para dar el producto del título como crudo (259 g).

15

MS: APCI (+ve) 420

Se añadió MeCN (1.3 L) y la mezcla se calentó hasta 74.5 °C (temperatura interna) en el transcurso de 22 min hasta que se obtuvo una solución transparente. La mezcla se mantuvo a esta temperatura durante 10 min y posteriormente se enfrió gradualmente hasta 20 °C en el transcurso de 1 h y después se agitó durante 1 h más a 20 °C. El sólido resultante se filtró, se lavó con MeCN (250 mL) e isohexano (500 mL), y se secó a 40 °C al vacío durante 72 h para dar el producto del subtítulo (216 g).

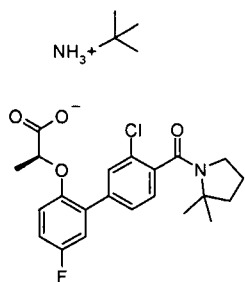
20

MS: APCI (+ve) 420

¹H RMN δ (D6-DMSO) 13.12 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.18 (td, 1H), 6.99 (dd, 1H), 4.90 (c, 1H), 3.17 (t, 2H), 1.94 - 1.66 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.44 (d, 3H).

25

g) Sal del ácido (2S)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y 2-metilpropan-2-amina

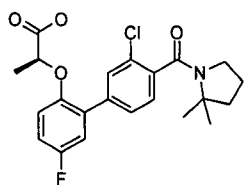


- 5 A una suspensión del producto en forma de ácido libre del paso f) (215.4 g) agitada en MeCN (1.5 L) a TA se le añadió *tert*-butilamina (0.054 L) en MeCN (1 L) de una sola vez. La temperatura aumentó de 23 °C hasta 28 °C. Se obtuvo una solución homogénea momentáneamente antes de que precipitara un sólido. La mezcla se agitó durante 1 h, después se combinó con porciones adicionales (36 g) del producto del título (sal de *tert*-butilamina) del ejemplo 2 y la mezcla se agitó durante 16 h. Posteriormente se filtró el sólido, se lavó con MeCN helado (500 mL) y se secó hasta alcanzar un peso constante a 40 °C al vacío para dar el producto del título (280g).

MS: APCI (+ve) 420

- 15 ¹H RMN δ (D6-DMSO) 8.17 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.07 (td, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.44 (c, 1H), 3.18 (t, 2H), 1.89 - 1.69 (m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.33 (d, 3H), 1.18 (s, 9H).

Ejemplo 4: Ácido (2S)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico como ácido libre cristalino.



A una solución del producto del paso e) del ejemplo 3 (21.4 g) en THF (200 mL) se le añadió una solución de hidróxido de litio (10.35 g) en agua (40 mL) con agitación

vigorosa. Pasados 45 min, se añadió una solución acuosa de cloruro sódico al 20% (160 mL) y las capas se separaron. La fracción orgánica se concentró al vacío, el residuo se redisolvió en agua (400 mL) y la mezcla agitada se acidificó hasta pH 2 con HCl conc. con agitación. El precipitado resultante se filtró y se lavó con porciones de agua hasta que el pH del filtrado fue 6. Se eluyó isohexano a través del material retenido en el filtro para eliminar el exceso de agua y el sólido se secó en un horno al vacío a 40 °C para dar el producto del título como crudo (~20 g). Se recrystalizó una porción de este sólido (1 g) por calentamiento a reflujo en MeCN (5 mL) hasta que se disolvió, posteriormente se enfrió hasta TA, se agitó durante 16 h y se separó el sólido resultante y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0.759 g).

MS: APCI (+ve) 420

¹H RMN δ (D6-DMSO) 13.13 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H), 4.90 (c, 1H), 3.17 (t, 2H), 1.89 - 1.70 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.44 (d, 3H).

Datos sobre la forma física

Descripción de las figuras

Figura 1: El patrón de difracción de rayos X en polvo del polimorfo A del Ejemplo 2 (sal de 2-metilpropan-2-amina)

Figura 2: Patrón de difracción de rayos X en polvo del polimorfo A del Ejemplo 4 (ácido libre)

Figura 3: Patrón de difracción de rayos X en polvo del polimorfo B del Ejemplo 4 (ácido libre)

Detalles instrumentales:

- Los datos de DRXP se obtuvieron utilizando un instrumento PANalytical CubiX PRO o un instrumento Philips X-Pert MPD.
- DRXP – PANalytical CubiX PRO

Los datos se recogieron con un instrumento PANalytical CubiX PRO con la configuración $\theta - \theta$ en el intervalo de barrido de 2° a $40^\circ 2\theta$ con exposición de 100 segundos por 0.02° de incremento. Los rayos X fueron generados por un tubo de cobre de foco fino largo que operaba a 45 kV y 40 mA. La longitud de onda de los rayos X de cobre fue de $1.5418 \text{ \AA}$. Los datos se recogieron en portamuestras con ruido de fondo cero en los cuales se colocaban $\sim 2 \text{ mg}$ del compuesto. El portamuestras se preparó a partir de único cristal de silicio, que se cortó a lo largo de un plano no difractante y después se pulió con un acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre esta superficie se anularon mediante la extinción de Bragg.

○ Philips X-Pert MPD

Los datos se obtuvieron utilizando un instrumento Philips X-Pert MPD con las configuraciones $\theta - \theta$ y $\theta - 2\theta$ en el intervalo de barrido de 2° a $40^\circ 2\theta$ con exposición de 100 segundos por 0.03° de incremento. Los rayos X fueron generados por un tubo de cobre de foco fino largo que operaba a 45 kV y 40 mA. Las longitudes de onda de los rayos X de cobre fueron de $1.5405 \text{ \AA}$ ($K_{\alpha 1}$) y $1.5444 \text{ \AA}$ ($K_{\alpha 2}$). Los datos se recogieron en portamuestras con ruido de fondo cero en los cuales se colocaban $\sim 2 \text{ mg}$ del compuesto. El portamuestras se preparó a partir de único cristal de silicio, que se cortó a lo largo de un plano no difractante y después se pulió con un acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre esta superficie se anularon mediante la extinción de Bragg.

○ Los termogramas de CDB se midieron usando un calorímetro diferencial de barrido TA Q1000, con bandejas de aluminio y tapas perforadas. Los pesos de las muestras variaron entre 0.5 y 5 mg. El procedimiento se llevó a cabo en un flujo de nitrógeno gaseoso (50 ml/min) y la temperatura estudiada era de entre 25 y 300°C , con una velocidad constante de aumento de la temperatura de 10°C por minuto.

○ Los perfiles de GVS se midieron con un instrumento Dynamic Vapour Sorption DVS-1. Se introdujo la muestra sólida, aprox. 1-5mg, en un recipiente de vidrio y

se registró el peso de la muestra durante un método de paso cíclico dual (del 40 al 90 al 0 al 90 al 0% de humedad relativa (HR), en pasos del 10% de HR).

Los expertos en la materia se darán cuenta de que los valores de 2-theta pueden variar ligeramente según el instrumento empleado y la naturaleza exacta del experimento. La invención contempla formas cristalinas con valores de 2-theta sustancialmente similares a los que se definen en la presente.

Análisis del ejemplo 2: Polimorfo A de la sal del ácido (2S)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y 2-metilpropan-2-amina

Se obtuvo una muestra del polimorfo A del ejemplo 2 mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 2 y se analizó por DRXP, CDB y GVS.

La temperatura de fusión del polimorfo A del ejemplo 2, según se determinó por CDB, comenzaba a 157-165 °C con una captación de agua de un 0.6%, entre una HR de 0% - 80%, según se midió por GVS. En la Figura 1 se presenta un patrón de difracción DRXP del polimorfo A del ejemplo 2.

La forma polimórfica obtenida a partir de la ruta a gran escala (ejemplo 3g) fue idéntica a este polimorfo A del ejemplo 2 de acuerdo con la DRXP.

Mediante experimentos con soluciones densas en 10 solventes a temperatura ambiente durante 7 días se obtuvieron cristales del polimorfo A previamente determinado. Los solventes empleados en los experimentos fueron: acetona, acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano, etanol, acetato de etilo, n-heptano, ciclohexano, tolueno y agua.

Análisis del ejemplo 4: Polimorfo A del ácido (2S)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico como ácido libre.

Se obtuvo una muestra del polimorfo A del ejemplo 4 mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 4 y se analizó por DRXP, CDB y GVS.

La temperatura de fusión del polimorfo A del ejemplo 4, según se determinó por CDB, fue un único evento endotérmico, que tuvo lugar a 180 °C (± 2 °C), con una captación de agua de un 0.7 %, entre una HR de 0% - 80%, según se midió por GVS. En la Figura 2 se presenta un patrón de difracción DRXP del polimorfo A del ejemplo 4.

La forma polimórfica obtenida a partir de la ruta a gran escala (ejemplo 3f) fue idéntica a este polimorfo A del ejemplo 4 de acuerdo con la DRXP.

Mediante experimentos con suspensiones densas en acetato de etilo, MeCN y n-heptano a TA y acetato de etilo a 50 °C durante 9 días se obtuvieron cristales del polimorfo A previamente determinado.

Preparación y análisis del Ejemplo 4: Polimorfo B del ácido (2S)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico como ácido libre. Mediante experimentos con suspensiones densas con el polimorfo A del ejemplo 4 en agua a TA y MeCN a 50 °C durante 9 días se obtuvieron cristales del polimorfo B. El polimorfo B también se detectó tras la evaporación lenta de una suspensión densa en etanol a TA.

La temperatura de fusión del polimorfo B del ejemplo 4 determinada por CDB dio un único evento endotérmico, que se produjo a 188 °C (± 2 °C).

Datos sobre la forma física

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo del ejemplo 2, polimorfo A.

La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos X en polvo del ejemplo 4, polimorfo A.

La Figura 3 es un patrón de difracción de rayos X en polvo del ejemplo 4, polimorfo B.

Datos farmacológicos**Ensayos de unión de ligandos**

Se adquirió [^{3} H]PGD₂ de Perkin Elmer Life Sciences con una actividad específica de 100-
210 Ci/mmol. Los demás productos químicos eran de grado analítico.

Se mantuvieron de forma rutinaria células HEK que expresaban rhCRTh2 / G α 16 en DMEM que contenía un 10% de suero fetal bovino (HyClone), 1 mg/ml de geneticina, L-glutamina 2 mM y un 1% de aminoácidos no esenciales. Para la preparación de membranas, las células HEKc transfectadas adherentes se cultivaron para confluir en
cámaras de cultivo tisular bicapa (Fisher, número de catálogo TKT-170-070E). Los niveles máximos de expresión del receptor se indujeron mediante la adición de butirato
sódico 500mM durante las últimas 18 horas del cultivo. Las células adherentes se lavaron una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS, 50 ml por cámara celular) y se separaron por adición de 50 ml por cámara celular de tampón de homogeneización de
membranas helado [HEPES 20 mM (pH 7.4), ditioneitol 0.1 mM, EDTA 1 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0.1 mM y 100 μ g/ml de bacitracina]. Se formaron pellets con las células por centrifugación a 220xg durante 10 minutos a 4°C, se volvieron a suspender en la mitad del volumen original de tampón de homogenización de membranas nuevo y se separaron utilizando un homogenizador Polytron durante 2 descargas de 20 segundos
manteniendo el tubo en hielo en todo momento. Las células que no se hayan separado se eliminaron por centrifugación a 220xg durante 10 minutos a 4°C y se formó un pellet con la fracción membranar por centrifugación a 90000xg durante 30 minutos a 4°C. El pellet final se volvió a suspender en 4 ml de tampón de homogenización de membranas por cámara celular empleada y se determinó el contenido proteico. Las membranas se
mantuvieron a -80 °C en alícuotas adecuadas.

Todos los ensayos se realizaron en placas NBS Corning de fondo transparente blancas de 96 pocillos (Fisher). Antes del ensayo, las membranas de las células HEK que contienen CRTh2 se aplicaron como recubrimiento sobre microesferas de SPA PVT WGA (Amersham). Para el recubrimiento, las membranas se incubaron con microesferas,
normalmente con una proporción de 25 μ g de proteína de membrana por mg de microesferas a 4 °C con agitación constante durante la noche. (Las concentraciones de recubrimiento óptimas se determinaron para cada lote de membranas). Se formaron pellets

con las microesferas por centrifugación (800xg durante 7 minutos a 4 °C), se lavaron una vez con tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7.4 que contenía cloruro de magnesio 5mM) y finalmente se volvieron a suspender en tampón de ensayo con una concentración de microesferas de 10mg/ml.

- 5 Cada ensayo contenía 20µl de [³H]PGD₂ 6.25 nM, 20 µl de microesferas SPA saturadas con membranas tanto en tampón de ensayo como en 10 µl de solución del compuesto o 13,14-dihidro-15-cetoprostaglandina D₂ (DK-PGD₂, para la determinación de la unión no específica, compañía Cayman chemical).

- Se disolvieron los compuestos y DK-PGD₂ en DMSO y se diluyeron en el mismo
10 solvente hasta 100x la concentración final requerida. Se añadió tampón de ensayo para obtener una concentración final de un 10% de DMSO (los compuestos poseían en ese momento a una concentración 10x la concentración final requerida) y esta fue la solución que se añadió a la placa de ensayo. La placa de ensayo se incubó a TA durante 2 horas y se contó en un contador de centelleo líquido Wallac Microbeta (1 minuto por pocillo).
15 El compuesto de fórmula (I) posee un pCI₅₀ de 8.4.

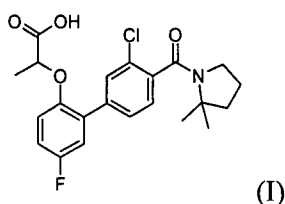
Determinación de la depuración intrínseca metabólica (CLint) empleando hepatocitos humanos

- Se prepararon patrones de compuesto en sulfóxido de dimetilo con una concentración de
20 incubación de 100 veces (100 µM). Se añadieron 10 µl de este patrón de 100 µM a un vial que contenía 490 µl de tampón de suspensión de hepatocitos (sin suero). Un vial que contenía hepatocitos humanos con una concentración de 2 millones de células viables/ml se preincubó durante 5 min en un baño de agua agitado (80 oscilaciones/min) a 37 °C junto con el vial que contenía la mezcla de fármaco/tampón.
- 25 Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 500 µl de suspensión de hepatocitos a los 500 µl de la mezcla de fármaco/tampón (para dar una concentración final de sustrato de 1 µM con un 1 % v/v de sulfóxido de dimetilo). Se extrajeron alícuotas (40 µl) pasados 5, 15, 30, 45, 60, 75, 90 y 120 min y las reacciones se desactivaron en 80 µl de metanol helado.
- 30 Posteriormente, las mezclas se congelaron durante 1 h a -20 °C y después se centrifugaron a 2000 g durante 20 min a 4 °C. Los sobrenadantes se eliminaron y se analizaron por MS/MS y se calculó la CLint a partir de la pendiente de la representación del Log natural de

de la respuesta de MS/MS frente al tiempo. Empleando factores de escala fisiológicos que tienen en cuenta la hepatocelularidad y el peso del hígado en el humano (Ito y Houston, 2004), se predijo la depuración sanguínea prehepática (Cl_h) usando el método resumido por Riley *et al.*, 2005. Los fármacos de ácidos típicos que presentaban un valor de depuración intrínseca en este ensayo de $<2 \mu\text{l}/\text{min}/\text{e}^6$ células presentan semividas resistentes en el ser humano conforme con intervalos de dosis diarios de una vez al día. Ejemplo 1: $\text{Cl}_{\text{int}} = <1 \mu\text{l}/\text{min}/\text{e}^6$ (n=3).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



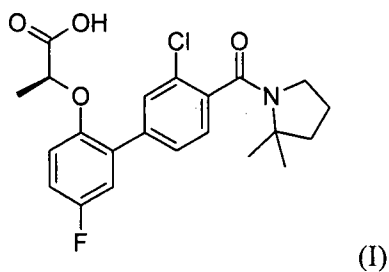
como una mezcla de ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y ácido (2*R*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico,

o solvatos de estos o sales farmacéuticamente aceptables de estos o solvatos de sales farmacéuticamente aceptables.

2. Una mezcla de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico está presente al menos en un 95%.

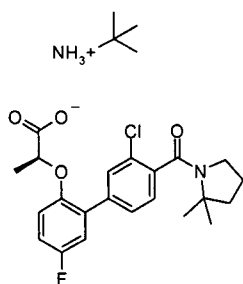
3. Una mezcla de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en la que el ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y el ácido (2*R*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico están en forma de la sal de 2-metilpropan-2-amina.

4. Un compuesto de fórmula (I):



o un solvato de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 5. Una sal de amina de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 4.
6. Una sal de acuerdo con la reivindicación 5 que es la sal del ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y 2-
- 10 metilpropan-2-amina:



7. Una forma cristalina del compuesto: sal del ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y 2-metilpropan-2-
- 15 amina, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en al menos uno de los siguientes valores de 2-theta medidos utilizando radiación CuK α : 14.6, 17.4 y 21.1.
8. Una forma cristalina del compuesto: sal del ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y 2-metilpropan-2-
- 20 amina, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 1.
9. Una forma cristalina del compuesto: ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico, caracterizada por un
- 25

patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en al menos uno de los siguientes valores de 2-theta medidos utilizando radiación CuK α : 15.0, 19.2 y 21.4.

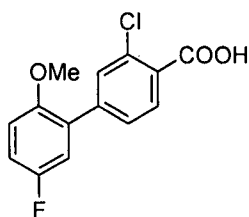
10. Una forma cristalina del compuesto: ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 2.
11. Una forma cristalina del compuesto: ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en al menos uno de los siguientes valores de 2-theta medidos utilizando radiación CuK α : 10.6, 13.2 y 15.1.
12. Una forma cristalina del compuesto: ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 3.
13. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para usar en terapia.
14. Un método para tratar una enfermedad mediada por la prostaglandina D2, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de una sal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
15. Un método para tratar una enfermedad respiratoria en un paciente que padece o que corre el riesgo de desarrollar dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de una sal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15 donde la enfermedad es el asma, la rinitis o la EPOC.

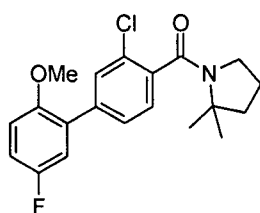
17. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para usar en el tratamiento de un trastorno respiratorio.

18. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para usar en el tratamiento del asma, la rinitis o la EPOC.

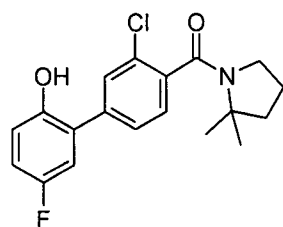
19. Un compuesto de fórmula (1a):



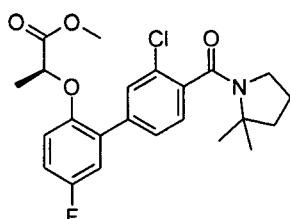
20. Un compuesto de fórmula (1c):



21. Un compuesto de fórmula (1d):

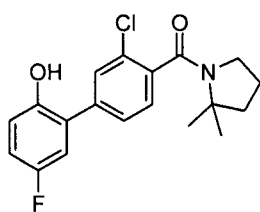


22. Un compuesto de fórmula (1f):



5

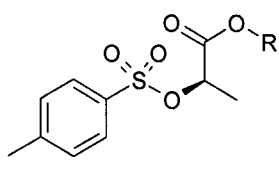
23. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) que comprende:
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1d):



(1d)

10

con un compuesto de fórmula (1e):



(1e)

15 en la cual R es un grupo que forma ésteres, seguido de la desesterificación del derivado
resultante y con la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o
solvato de una sal.

24. Un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo
20 el cual es un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 6 y al menos otro principio activo seleccionado entre uno o más de:
- un inhibidor de PDE4;

- un agonista selectivo del receptor adrenérgico β_2 ;
- un modulador de la función del receptor quimocinas;
- un inhibidor de la función de la cinasa p38;
- un glucocorticoide;
- 5 - un agente anticolinérgico y
- un antagonista del receptor glucocorticoide no esteroide.

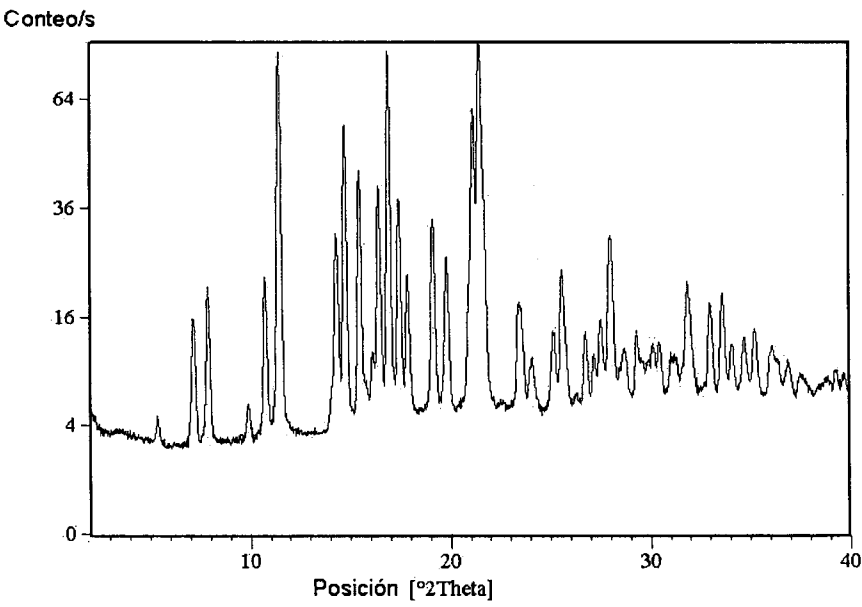


Figura 1: DRXP para el Polimorfo A del Ejemplo 2

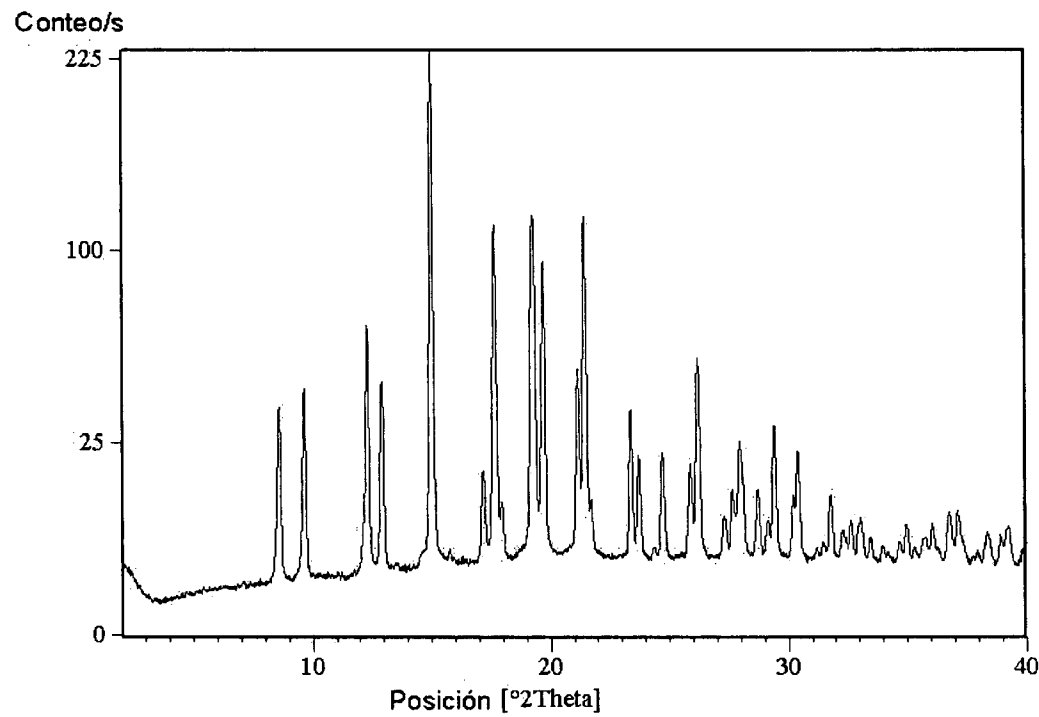


Figura 2: DRXP para el Polimorfo A del Ejemplo 4

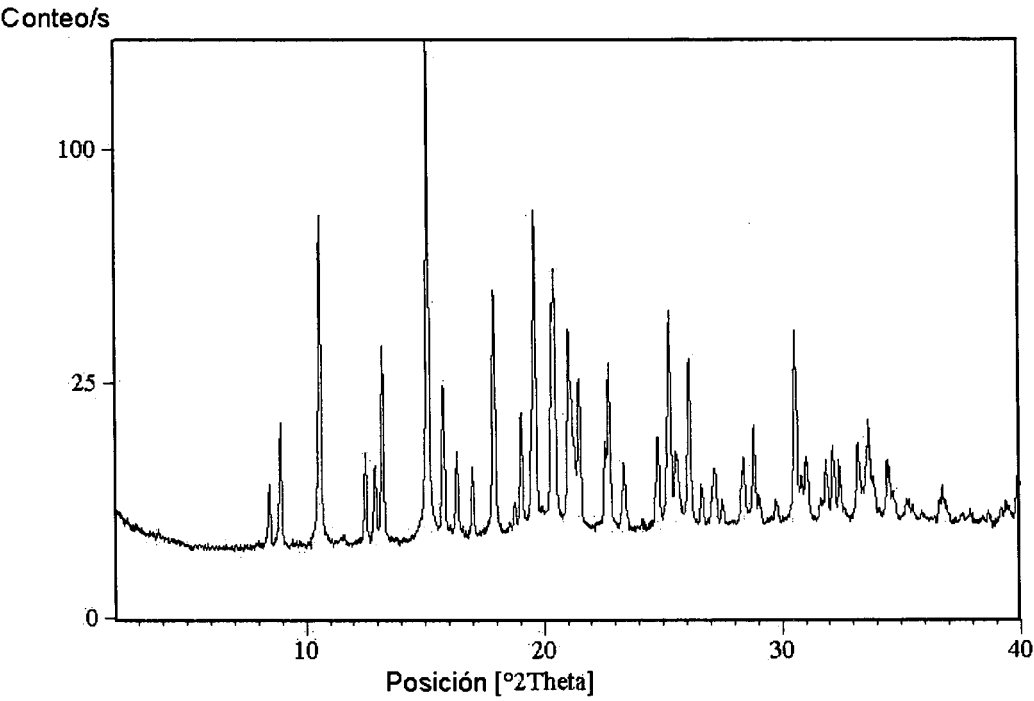


Figura 3: DRXP para el Polimorfo B del Ejemplo 4



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-001081- -00000-0000
Fecha: 2010-01-06 16:31:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64
ADMISION A TRAMITE = NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) (21)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes (62)
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento) 2y3
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 1081
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050525
	Fecha inicio fase nacional	05/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3304

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 MAR. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Bogotá,
2020

69

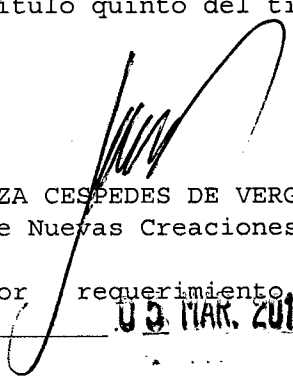
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 1081
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050525
	Fecha inicio fase nacional	05/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3705

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 03 MAR. 2010
adpall