



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE Nº

03-94856

54. TÍTULO

DERIVADOS DE PIPERAZINO Y SU USO COMO INHIBIDOR DE FOSFODIESTERASA
DE NUCLEOTIDO CICLICO DE TIPO β (PDE4).

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C 07D401/04, A61K31/02

71 SOLICITANTE

ALTANA PHARMA AG

DOMICILIO

KONSTANZ, ALEMANIA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.

29
OCTUBRE -29, 2003

202040

EF



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: ALTANA PHARMA AG.
Dirección: Byk-Gulden-Strasse 2
Nacionalidad o Domicilio: 78467 Konstanz
Alemania
Lugar de Constitución: Alemania
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número:

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE
Dirección Cra 11A No 94-76 (Of 305)
Teléfono 6 162051/61 Fax 6 161889
E-mail tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN
C C ☒ NIT ☐
C E ☐ Otro ☐
Número 39 779 452 T P 88 228

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXO
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/04494 Fecha Abril 24, 2002
Publicación Internacional No. WO 02/085885 A1 Fecha Octubre 31, 2002

6 TÍTULO (54) DERIVADOS DE PIPERAZINO Y SU USO COMO INHIBIDOR DE
FOSFODIESTERASA DE NUCLEOTIDO CICLICO DE TIPO 4 (PDE4).

7 Clasificación Internacional (51) C 07 D 401/04, A61K 31/502

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Patente Europea

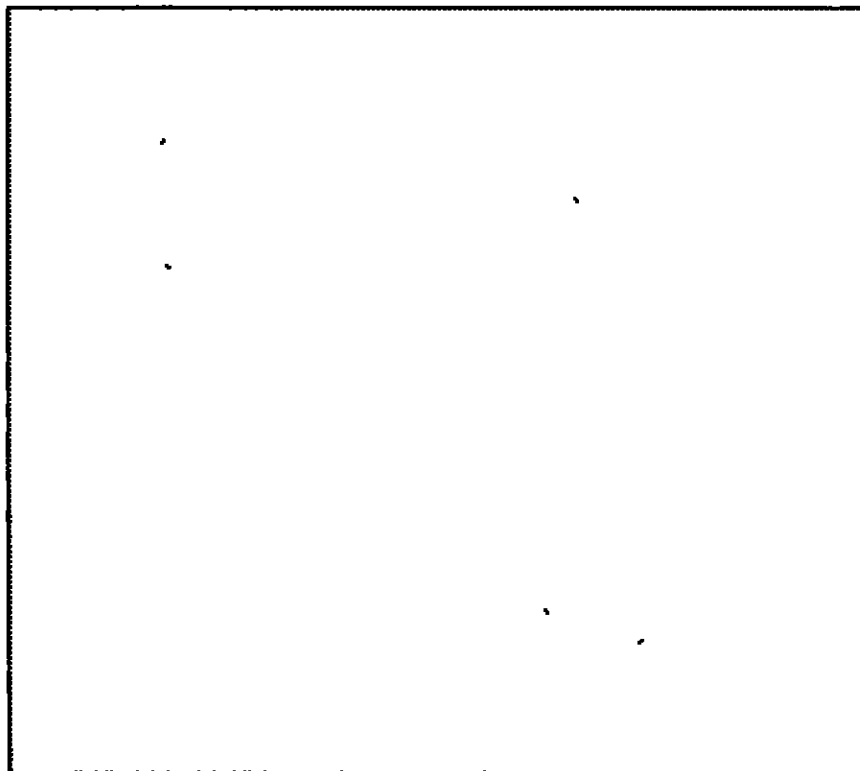
(32) Fecha
Abril 25, 2001

(31) Número de Solicitud
01110227.4

9 Comprobante de pago No. 03 - 74.646 Fecha Octubre 14, 2003

- ☒ 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
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA

C.C. 39.779 452 de Usaquén T.P. 68.228

2601/PCT

2597

SUPERINTENDENCIA J. LABORAL-10
 Radicacion : 03094856 00900000 Folios: 97
 Fecha (ARM): 2003-10-24 14:18:04
 NIT : 800176089-2 Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 74,646
 FECHA : OCTUBRE 14 DE 2003

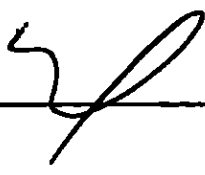
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8809847	10/10/2003	8,639,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS**INVENTORES**

1.) **HATZELMANN, Armin** ✓
(78467 Konstanz, Alemania);

2.) **BUNDSCHUH, Daniela** ✓
(78462 Konstanz, Alemania);

● 3.) **BARSIG, Johannes** ✓
(78467 Konstanz, Alemania);

4.) **KLEY, Hans-Peter** ✓
(78476 Allensbach, Alemania);

5.) **GRUNDLER, Gerhard** ✓
(78464 Konstanz, Alemania);

● 6.) **SCHMIDT, Beate** ✓
(78476 Allensbach, Alemania);

7.) **STERK, Geert Jan**
(3583 JJ Utrecht, Holanda).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **ALTANA PHARMA AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, Alemania, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"DERIVADOS DE PIPERAZINO Y SU USO COMO INHIBIDOR DE FOSFODIESTERASA DE NUCLEOTIDO CICLICO DE TIPO 4 (PDE4)".**

Clase: C 07


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228

5

**POWER OF ATTORNEY
DOCUMENTO DE PODER**

The undersigned

acting on behalf of and representing
ALTANA PHARMA AG
domiciled at
KONSTANZ, ALEMANIA
hereby appoints
JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciled at Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtention of plant varieties' rights. To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at Bogotá, D.C. 2002
on 06/08/02 Konstanz

Dr. U. Sorger

ppa. A. Mächler

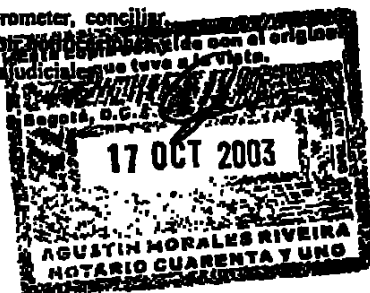
El suscrito

obrando en nombre y representación de
ALTANA PHARMA AG
con domicilio en
KONSTANZ, ALEMANIA
 nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales. A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones, nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales que tuvo a la vista.

Firmado en



6

Notariat I Konstanz
I UR 1222 /2002

This is to certify that before me, Volker Tamm, Notary Public in and for Konstanz, Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day

1. Dr. Ulrich Sorger, board of director,
2. Alexander Mächler, officer with statutory authority,

personally known to me, the Notary,

address: Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz,

acting in their capacities of board of director and officer with statutory authority respectively of the public limited company named ALTANA Pharma AG, Konstanz, and as such authorized to represent said company jointly with full legal effect, identified in their said capacities by my examination of the commercial register files of the District-Court of Konstanz - file number: HR B 1925 -, and acknowledged their foregoing signatures as their free act and deed.

Witness my hand and seal.

Tamm, Notary public
Notariat I Konstanz

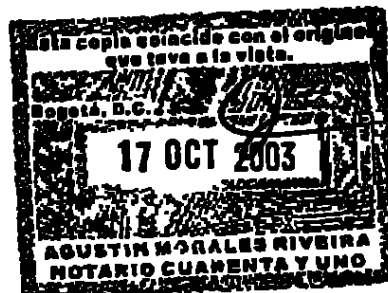


D-78462 Konstanz, 21 oktober 2002

V

Dr. U. Sorger


ppa. A. Mächler



Notariat Konstanz
I UR 1222 /2002

Unterschriftsbeglaubigung

Vorstehende Unterschriften für die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz wurden heute eigenhändig vor mir vollzogen von den persönlich bekannten Herren:

1. Dr. Ulrich Sorger, Vorstandsmitglied,
2. Alexander Mächler, Prokurist

beide geschäftsansässig Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, und werden als echt öffentlich beglaubigt.

Aufgrund heutiger Einsicht in das Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz HR B 1925 bescheinige ich als Notar, dass die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz im Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz unter HR B 1925 eingetragen ist und dass Herr Dr. Ulrich Sorger als Vorstand und Herr Alexander Mächler als Prokurist zur gemeinsamen Vertretung dieser Firma befugt sind.

78462 Konstanz, den 21.10.2002

Notariat I Konstanz

Tatam
Notar



Apostille

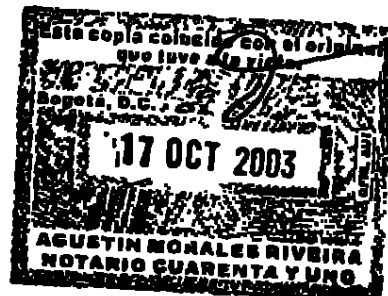
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. Ist unterschrieben von
Notariatsdirektor Tamm
3. In seiner Eigenschaft als
Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel
des Notariats Konstanz

Bestätigt

5. In Konstanz
6. am 24.10.2002
7. durch Vorsitzenden Richter am Landgericht Basel
beim Landgericht Konstanz
8. unter Nr. E 910 a (AR 483/02)
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

[Handwritten signature]



Dr. U. Sorger

ppa. A. Mächler

9

Traducción Oficial del Alemán de la Autenticación de Firmas y la Apostilla adjuntas al poder que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz, Alemania, otorga a Jimena Escobar-Uribe y/o Ignacio Escobar-Uribe

Notariado de Konstanz

I Registro Notarial 1222/2002

Autenticación de Firmas

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, que fueron ejecutadas el día de hoy en mi presencia en nombre de la compañía ALTANA Pharma AG por los Señores:

1. Dr. Ulrich Sorger, Presidente de la Junta Directiva,
2. Alexander Mächler, Apoderado,

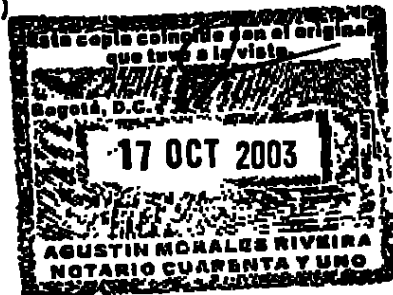
quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario y quienes tienen ambos su domicilio comercial en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz.

Al mismo tiempo, luego la revisión llevada a cabo el día de hoy en el Registro Comercial HRB 1925 del Juzgado Municipal de Konstanz, certifico en mi calidad de Notario que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz está registrada ante el Juzgado Municipal de Konstanz bajo el número HRB 1925, y que el Señor Dr. Ulrich Sorger en su calidad de Presidente de la Junta Directiva y el Señor Alexander Mächler en su calidad de Apoderado se encuentran autorizados para representar conjuntamente a la mencionada compañía.

78467 Konstanz, 21.10.2002

Notariado I de Konstanz

Tamm, Notario en Konstanz (Firma y Sello Oficial)



APOSTILLA

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

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por: El Director de Notariado Tamm
3. Actuando en calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello oficial: Del Notariado de Konstanz

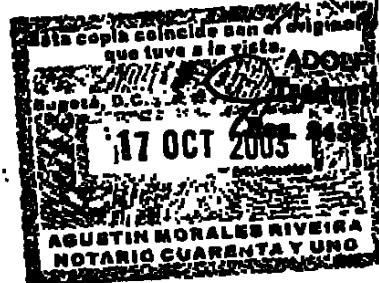
Confirmado

5. En: Konstanz
6. El día: 24.10.2002
7. Por: El Juez Presidente en el Tribunal Regional de Basilea en el Tribunal Regional de Konstanz
8. Bajo el No.: E 910 a (AR 483/02)
9. Sello: TRIBUNAL REGIONAL DE KONSTANZ
10. Firma: (firma ilegible)

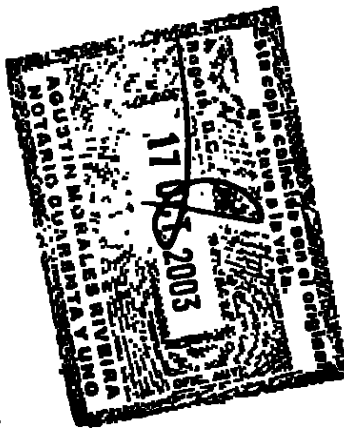
TRIBUNAL REGIONAL DE KONSTANZ
 24.10.2002
 E 910 a (AR 483/02)

TRIBUNAL REGIONAL DE KONSTANZ
 24.10.2002
 E 910 a (AR 483/02)

TRIBUNAL REGIONAL DE KONSTANZ
 24.10.2002
 E 910 a (AR 483/02)



WATZKE
Notario Oficial
Ministerio de Justicia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Manuel Virella
028257

ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEDIA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 NOV 19 P 12:45
ESTADO DE LAS RELACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 October 2002 (31.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/085885 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/04,
401/14, 407/04, 403/04, 413/14, 237/32, 405/04, A61K
31/502, A61P 11/06

(21) International Application Number: PCT/EP02/04494

(22) International Filing Date: 24 April 2002 (24.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01110227.4 25 April 2001 (25.04.2001) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): ALTANA
PHARMA AG/[DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, 78467
Konstanz (DE).

(72) Inventors: HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, 78467
Konstanz (DE). BUNDSCHUH, Daniela; Rheingutstrasse
17, 78462 Konstanz (DE). BARSIG, Johannes; Bleichen-
weg 11, 78467 Konstanz (DE). KLEY, Hans-Peter; Im
Weinberg 3b, 78476 Allensbach (DE).

(73) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GRUNDLER,
Gerhard [DE/DE]; Moenburger Str. 4, 78464 Konstanz
(DE). SCHMIDT, Bente [DE/DE]; Allensbacher Str. 5,
78476 Allensbach (DE). STERK, Geert, Jan [NL/NL];
Stadhouderslaan 38, NL-3583 JJ Utrecht (NL).

(74) Common Representative: ALTANA PHARMA AG;
Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz (DE).

(81) Designated States (national): AE, AL, AU, BA, BG, BR,
CA, CN, CO, CU, CZ, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL,
RO, SG, SI, SK, TN, UA, US, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PIPERAZINO-DERIVATIVES AND THEIR USE AS PDE4 INHIBITOR

(57) Abstract: The compounds of formula I, in which R₁, R₂, R₃, A, X, s and R₉ have the meanings as given in the description are novel effective PDE4 inhibitors.

WO 02/085885 A1

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE
COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

(19) Organización de la Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
31 de Octubre del 2002 (31.10.2002)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/ A1

PCT

(51) Clasificación de Patente Inter.: C07D 401/04, 401/14, 407/04, 403/04, 413/14, 237/32, 405/04, A61K 31/502, A61P 11/06

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP02/04494

(22) Fecha de Presentación Inter.: 24 de Abril del 2002
(24.04.2002)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
01110227.4 25 de Abril del 2001 (25.04.2001) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US):
ALTANA PHARMA AG [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz (DE).

(72) Inventores: HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, 78467 Konstanz (DE). BUNDSCHUH, Daniela; Rheingutstrasse 17, 78462 Konstanz (DE). BARSIG, Johannes; Bleichenweg 11, 78467 Konstanz (DE). KLEY, Hans-Peter; Im Weinberg 3b, 78476 Allensbach (DE).

(73) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes (sólo para US): GRUNDLER, Gerhard [DE/DE]; Meersburger Str. 4, 78464 Konstanz (DE). SCHMIDT, Beate [DE/DE]; Allensbacher Str. 5, 78476 Allensbach (DE). STERK, Geer, Jan [NL/NL]; Stadhouderslaan 38, NL-3583 JJ Utrecht (NL).

(74) Representante Común: ALTANA PHARMA AG; Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz (DE).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CO, CU, CZ, DZ, EC, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, SG, SI, SK, TN, UA, US, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Publicada:

- Con Informe de búsqueda Internacional.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, hacer referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE PIPERAZINO Y SU USO COMO INHIBIDOR DE FOSFODIESTERASA DE NUCLEOTIDO CICLICO DE TIPO 4 (PDE4)

(57) Resumen:

Los compuestos de la fórmula I, en donde R1, R2, R3, A, X, s y R9 tienen los significados proporcionados en la descripción, son inhibidores novedosos y efectivos de PDE4.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT/EP02/04494

TCP

NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO

(Regla 92bis.1 del TCP e Instrucciones
Administrativas, Sección 422)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para:

ALTANA PHARMA AG
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz
Alemania

Fecha de Envío (día/mes/año) 25 de Septiembre del 2002 (25.09.2002)	
Referencia de Expediente del Solicitante o Agente 1062WOORD1	NOTIFICACION IMPORTANTE
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/04494	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 24 de Abril del 2002 (24.04.2002)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro, se refieren a:

☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección	Estado de Nacionalidad DE	Estado de Residencia DE
BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH Byk-Gulden-Strasse 2 78467 Konstanz Alemania	Teléfono No. +49-(0)7531-845226	
	Facsimil No. +49-(0)7531-845321	
	Telempresor No.	

2. La Oficina Internacional por la presente notifica al solicitante que el siguiente cambio ha sido registrado, se refiere a:

☐ la persona ☒ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección	Estado de Nacionalidad DE	Estado de Residencia DE
ATLANTA PHARMA AG Byk-Gulden-Strasse 2 78467 Konstanz Alemania	Teléfono No. +49-(0)7531-845226	
	Facsimil No. +49-(0)7531-845321	
	Telempresor No.	

3. Observaciones adicionales, si es necesario:
También ha cambiado la dirección del Representante Común

4. Una copia de esta notificación ha sido enviada a:

☒ la Oficina de recepción	☒ las Oficinas designadas concernientes
☒ la Autoridad de Búsqueda Internacional	☐ las Oficinas elegidas concernientes
☐ la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional	☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario Autorizado Monique BROSSE FIRMADO
Facsimil No. (41-22) 740.14.35	Teléfono No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 52bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ATLANTA PHARMA AG
Byk-Gulden-Strasse
78467 Konstanz
Germany

RECEIVED
02. Okt. 2002
Gewerblicher
Rechtschutz

Date of mailing (day/month/year) 25 September 2002 (25.09.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1062WOORD01	
International application No. PCT/EP02/04494	International filing date (day/month/year) 24 April 2002 (24.04.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH Byk-Gulden-Strasse 2 78467 Konstanz Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. +49-(0)7531-845226	
	Facsimile No. +49-(0)7531-845321	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address ATLANTA PHARMA AG Byk-Gulden-Strasse 2 78467 Konstanz Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. +49-(0)7531-845226	
	Facsimile No. +49-(0)7531-845321	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
Commun Representative address has been changed too.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Monique BROSSE Telephone No.: (41-22) 338.83.98
---	--

EINGANG
RECEIVED
08. Nov. 2002
Gewerblicher
Rechtsschutz

WDX
RW:
PCT/EP02/04494 15
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ALTANA PHARMA AG
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz
Germany

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 15 October 2002 (15.10.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1062WOORD01	
International application No. PCT/EP02/04494	International filing date (day/month/year) 24 April 2002 (24.04.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

ALTANA PHARMA AG
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

+49-(0)7531-845226

Facsimile No.

+49-(0)7531-845321

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

ALTANA PHARMA AG
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

+49-(0)7531-845226

Facsimile No.

+49-(0)7531-845321

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

PLEASE NOTE THAT THIS IS A CORRECTED VERSION.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 28, Switzerland

Authorized officer

Anne KARKACHI

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.63.38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/04494

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/04 C07D401/14 C07D407/04 C07D403/04 C07D413/14 C07D237/32 C07D405/04 A61K31/502 A61P11/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 01 30777 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;STERK JAN GEERT (NL)) 3 May 2001 (2001-05-03) claim 1	1-13
E	WO 01 30766 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;STERK JAN GEERT (NL)) 3 May 2001 (2001-05-03) claim 1	1-13
Y	WO 01 19818 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;STERK JAN GEERT (NL)) 22 March 2001 (2001-03-22) page 21; claim 1	1-13
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 July 2002		Date of mailing of the international search report 31/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5618 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Samsan Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/04494

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 31674 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;STERK GEERT JAN (NL)) 23 July 1998 (1998-07-23) page 44; claims 1,10	1-13
Y	WO 99 31071 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;STERK GEERT JAN (NL)) 24 June 1999 (1999-06-24) cited in the application page 27; claim 1	1-13
Y	WO 99 47505 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;STERK GEERT JAN (NL); MEY MARGARETHA) 23 September 1999 (1999-09-23) cited in the application page 25; claims 1,8	1-13
Y	WO 99 31090 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;ULRICH WOLF RUEDIGER (DE); STERK GEER) 24 June 1999 (1999-06-24) cited in the application claim 1	1-13
A	US 5 811 429 A (DENZER DIRK ET AL) 22 September 1998 (1998-09-22) column 31 -column 32; table IV compound LXIV	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 199 (C-594), 11 May 1989 (1989-05-11) & JP 01 019077 A (YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD), 23 January 1989 (1989-01-23) abstract	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 02/04494

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0130777	A	03-05-2001	AU 1515101 A BR 0014990 A WO 0130777 A1 NO 20021959 A	08-05-2001 18-06-2002 03-05-2001 29-05-2002
WO 0130766	A	03-05-2001	AU 1515201 A WO 0130766 A1	08-05-2001 03-05-2001
WO 0119818	A	22-03-2001	AU 7654200 A WO 0119818 A1	17-04-2001 22-03-2001
WO 9831674	A	23-07-1998	AU 735934 B2 AU 5862998 A BR 9806752 A CN 1249749 T EE 9900274 A WO 9831674 A1 EP 0971901 A1 HU 0001541 A2 JP 2001508078 T NO 993301 A NZ 336573 A PL 334561 A1 SK 95199 A3 TR 9901653 T2 US 6103718 A	19-07-2001 07-08-1998 14-03-2000 05-04-2000 15-02-2000 23-07-1998 19-01-2000 28-05-2001 19-06-2001 10-09-1999 27-10-2000 13-03-2000 10-12-1999 21-10-1999 15-08-2000
WO 9931071	A	24-06-1999	AU 1760399 A WO 9931071 A1	05-07-1999 24-06-1999
WO 9947505	A	23-09-1999	AU 3328499 A CA 2323771 A1 WO 9947505 A1 EP 1070056 A1 JP 2002506856 T US 6255303 B1	11-10-1999 23-09-1999 23-09-1999 24-01-2001 05-03-2002 03-07-2001
WO 9931090	A	24-06-1999	AU 2270199 A CA 2314111 A1 EE 200000335 A WO 9931090 A1 EP 1042319 A1 JP 2002508368 T PL 341239 A1 US 6380196 B1	05-07-1999 24-06-1999 15-10-2001 24-06-1999 11-10-2000 19-03-2002 26-03-2001 30-04-2002
US 5811429	A	22-09-1998	DE 19546918 A1 EP 0779279 A1 JP 9183766 A US 6025378 A US 6200971 B1	19-06-1997 18-06-1997 15-07-1997 15-02-2000 13-03-2001
JP 01019077	A	23-01-1989	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 1082WOORD01		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmitted of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)
International application No. PCT/EP02/04494	International filing date (day/month/year) 24/04/2002	Priority date (day/month/year) 25/04/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D401/04		
Applicant ALTANA PHARMA AG et al.		
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 02/11/2002		Date of completion of this report 20.02.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 23699 - 0 Tx: 523656 apmu d Fax: +49 89 23699 - 4485		Authorized officer Samsam Bakhtlary, M Telephone No. +49 89 2369 6556 

Form PCT/PEA/408 (cover sheet) (January 1994)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP02/04494

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-29 as originally filed

Claims, No.:

1-13 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 28.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, No.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/04494**

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-13
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-13
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-13
	No:	Claims	

**2. Citations and explanations
see separate sheet**

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. Prior art

D1: WO 01 30777 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;STERK JAN GEERT (NL)) 3 May 2001 (2001-05-03)

D2: WO 01 30766 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;STERK JAN GEERT (NL)) 3 May 2001 (2001-05-03)

D3: WO 01 19818 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;STERK JAN GEERT (NL)) 22 March 2001 (2001-03-22)

D4: WO 98 31674 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;STERK GEERT JAN (NL)) 23 July 1998 (1998-07-23)

D5: WO 99 31071 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;STERK GEERT JAN (NL)) 24 June 1999 (1999-06-24) cited in the application

D6: WO 99 47505 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;STERK GEERT JAN (NL); MEY MARGARETHA) 23 September 1999 (1999-09-23) cited in the application

D7: WO 99 31090 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;ULRICH WOLF RUEDIGER (DE); STERK GEERT) 24 June 1999 (1999-06-24) cited in the application

D8: US-A-5 811 429 (DENZER DIRK ET AL) 22 September 1998 (1998-09-22)

D9: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 199 (C-594), 11 May 1989 (1989-05-11) & JP 01 019077 A (YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD), 23 January 1989 (1989-01-23)

2. Novelty

Documents D4 and D5, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses (cf. claim 1) a phthalazinone derivative from which the subject-matter of claim 1 differs in nature of the substituent on position 2 of the phthalazinone ring. Therefore novelty can be recognized for the claimed subject matter of this application.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/04494

3. Inventive step

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as to provide novel phthalazinone derivatives having PDE inhibitory properties.

The solution proposed in claims 1-13 of the present application cannot be considered as involving an inventive step for the following reasons:

Structure-wise the closest compounds are disclosed in documents D4 and D5; the difference reside essentially on the nature of the substituent on position 2 of the phthalazinone ring.

Documents D4 and D5 teaches that the substituent on position 2 of the phthalazinone ring, may be a wide range of radicals such as hydrogen, an C1-C8 alkyl, substituted phenyl, heterocycles.... (see claim 1, R5), therefore this leads to the fact that the substitution on this position is not an essential feature, since from having an H or a substituted phenyl, the overall molecule still pertains its biological properties.

Then this feature (substituent on position 2 of the phthalazinone) is merely one of several straightforward possibilities from which the skilled person would select, in accordance with circumstances, without the exercise of inventive skill, in order to solve the problem posed.

The claimed subject matter of this application lacks inventive step (article 33.3 PCT).

24

PCT REQUEST

1062WOORD01

Original (for SUBMISSION) - printed on 18.04.2002 10:10:28 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	1062WOORD01
I	Title of invention	NOVEL PIPERAZINO-DERIVATIVES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH
II-5	Address:	Byk-Gulden-Straße 2 D-78467 Konstanz Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
II-8	Telephone No.	+49- (0) 7531-845226
II-9	Facsimile No.	+49- (0) 7531-845321
II-10	e-mail	robert.wild@byk.de

25

II-1	Applicant and/or inventor	
II-1-1	This person is:	applicant and inventor
II-1-2	Applicant for	US only
II-1-3	Inventor for	EA: (AM AE BY KG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE CH LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR); AE AL AU BA BG BR CA CN CO CU CZ DE EC EE GE HR HU ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PH PL RO SG SI SK TN UA US VN YU ZA ZW
II-1-4	Name (LAST, First)	GRUNDLER, Gerhard
II-1-5	Address:	Maeraburger Str. 4 D-78464 Konstanz Germany
II-1-6	State of nationality	DE
II-1-7	State of residence	DE
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-3	Inventor for	EA: (AM AE BY KG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE CH LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR); AE AL AU BA BG BR CA CN CO CU CZ DE EC EE GE HR HU ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PH PL RO SG SI SK TN UA US VN YU ZA ZW
III-2-4	Name (LAST, First)	SCHMIDT, Beate
III-2-5	Address:	Allensbacher Str. 5 D-78476 Allensbach Germany
III-2-6	State of nationality	DE
III-2-7	State of residence	DE

III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-3	Inventor for	EA: (AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE CH LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR); AE AL AU BA BG BR CA CN CO CU CZ DE EC EE GE HR HU ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PH PL RO SG SI SK TN UA US VN YU ZA ZW
III-3-4	Name (LAST, First)	STERK, Geert, Jan
III-3-5	Address:	Stadhouderslaan 38 NL-3583 JJ UTRECHT Netherlands
III-3-6	State of nationality	NL
III-3-7	State of residence	NL
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	inventor only
III-4-3	Inventor for	EA: (AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE CH LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR); AE AL AU BA BG BR CN CO CU CZ DE EC EE GE HR HU ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PL RO SG SI SK TN UA VN YU ZA ZW
III-4-4	Name (LAST, First)	HATZELMANN, Armin
III-4-5	Address:	Alter Wall 3 D-78467 Konstanz Germany
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	inventor only
III-5-3	Inventor for	EA: (AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE CH LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR); AE AL AU BA BG BR CN CO CU CZ DE EC EE GE HR HU ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PL RO SG SI SK TN UA VN YU ZA ZW
III-5-4	Name (LAST, First)	BUNDSCHUH, Daniela
III-5-5	Address:	Rheingutstraße 17 D-78462 Konstanz Germany

PCT REQUEST

4/7

1062WOORD01

Original (for SUBMISSION) - printed on 18.04.2002 10:10:28 AM

II-8	Applicant and/or inventor	
II-8-1	This person is:	inventor only
II-8-3	Inventor for	EA: (AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR); AE AL AU BA BG BR CN CO CU CZ DZ EC EE GE HR HU ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PL RO SG SI SK TN UA VN YU ZA ZW
III-8-4	Name (LAST, First)	BARSIG, Johannes
III-8-5	Address:	Bleichenweg 11 D-78467 Konstanz Germany
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is:	inventor only
III-7-3	Inventor for	EA: (AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR); AE AL AU BA BG BR CN CO CU CZ DZ EC EE GE HR HU ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PL RO SG SI SK TN UA VN YU ZA ZW
III-7-4	Name (LAST, First)	KLEY, Hans-Peter
III-7-5	Address:	Im Weinberg 3b D-78476 Allensbach Germany
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is herebyhas been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent international Authorities as:	
IV-1-1	Name	BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH
IV-1-2	Address:	Byk-Guldan-Straße 2 D-78467 Konstanz Germany
IV-1-3	Telephone No.	+49- (0) 7531-845226
IV-1-4	Facsimile No.	+49- (0) 7531-845321
IV-1-5	e-mail	robert.wild@byk.de
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	EA: AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT

28

5/7

PCT REQUEST

1062WOORD01

Original (for SUBMISSION) - printed on 19.04.2002 10:10:26 AM

V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AL AU BA BG BR CA CN CO CU CE DE EC EE GE HR HU ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PH PL RO SG SI SK TN UA US VN YU ZA ZW
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-8 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier regional application	
VI-1-1	Filing date	25 April 2001 (25.04.2001)
VI-1-2	Number	01110227.4
VI-1-3	Regional Office	EP
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)
VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search	
VII-2-1	Date	03 July 2001 (03.07.2001)
VII-2-2	Number	EP01110227
VII-2-3	Country (or regional Office)	EP
VIII	Declarations	Number of declarations
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-

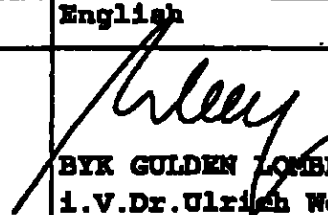
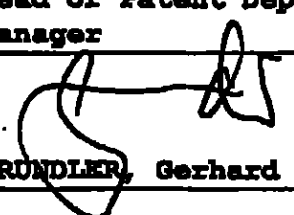
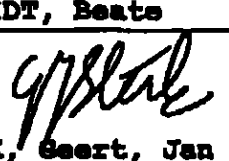
29

8/7

PCT REQUEST

1082WOORD01

Original (for SUBMISSION) - printed on 19.04.2002 10:10:28 AM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	7	-
IX-2	Description	29	-
IX-3	Claims	9	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	46	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	 R. Wild	
X-1-1	Name	BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH	
X-1-2	Name of signatory	i.V.Dr.Ulrich Wolf i.V.Dr.Robert Wild	
X-1-3	Capacity	Head of Patent Department Assistant Manager	
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name (LAST, First)	GRUNDLER, Gerhard	
X-3	Signature of applicant, agent or common representative		
X-3-1	Name (LAST, First)	SCHMIDT, Beate	
X-4	Signature of applicant, agent or common representative		
X-4-1	Name (LAST, First)	STERK, Geert, Jan	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	

PCT REQUEST

7/7

1082WOORD01

Original (for SUBMISSION) - printed on 18.04.2002 10:10:28 AM

10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

**DERIVADOS DE PIPERAZINO Y SU USO COMO INHIBIDOR DE
FOSFODIESTERASA DE NUCLEOTIDO CICLICO DE TIPO 4 (PDE4)**

CAMPO DE APLICACION DE LA INVENCION

5

La invención se refiere a derivados novedosos de piperazino, los cuales son utilizados en la industria farmacéutica para la producción de medicamentos.

10

ANTECEDENTES TECNICOS CONOCIDOS

Las solicitudes de patente internacionales WO98/31674, WO99/31071, WO99/31090 y WO99/47505 describen derivados de ftalazinona que tienen propiedades selectivas inhibidoras de PDE4.

15 En la solicitud de patente internacional WO01/19818, se describen derivados de ftalazinona con propiedades inhibidoras de PDE3/4. En la solicitud de patente internacional WO 94/12461 y en la solicitud de patente Europea EP 0 763 534, se describen derivados de 3-aril-piridazln-6-ona y arilalquil-diazinona como inhibidores selectivos de

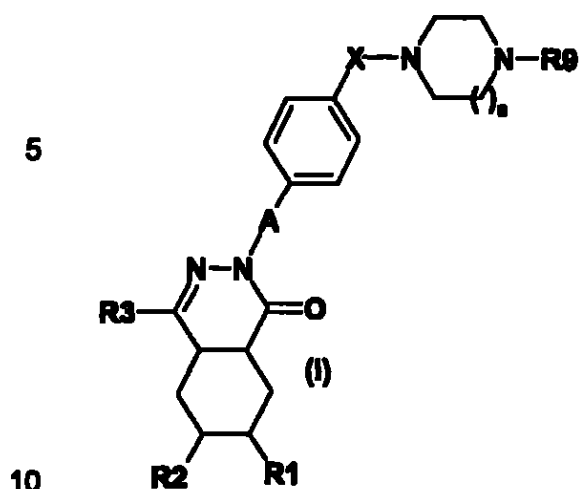
20 PDE4.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Se ha encontrado ahora que los derivados de piperazino, los cuales se describen con mayor detalle más adelante, tienen

25 propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

La invención de esta manera se refiere a compuestos de la fórmula I:

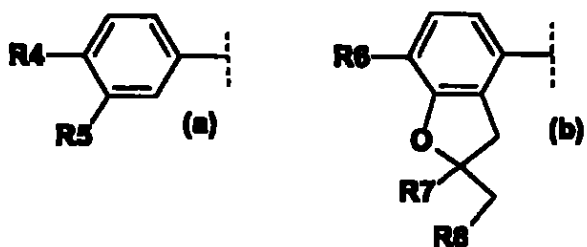


en donde:

R1 y R2 ambos son hidrógenos o juntos forman un enlace adicional,

R3 representa un derivado de benceno de la fórmula (a) o (b):

15



20 en donde:

R4 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono que está completa o predominantemente substituido por flúor,

25 R5 es alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilmetoxi de 3 a 7 átomos de carbono o

alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, el cual está completa o predominantemente substituido por flúor,

R6 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 5 átomos de carbono, cicloalquilmetoxi de 3 a 5 átomos de carbono, o
5 alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, el cual está completa o predominantemente substituido por flúor,

R7 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

R8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
o en donde:

10 R7 y R8 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo hidrocarburo de 5, 6, o 7 miembros espiro-enlazado, opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre,

A es un enlace o metileno (-CH₂-),

15 R9 es -C(O)R10, -(CH₂)_m-C(O)R11, -(CH₂)_nR12, arilo, hetarilo, fenilprop-1-en-3-ilo o 1-metil-piperidin-4-ilo,

R10 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OR13, furanilo, indolilo, fenilo, piridilo, fenilo substituido por R16 y/o R17, o piridilo substituido por R18 y/o R19,

20 R11 es -N(R14)R15,

R12 es -N(R14)R15, tetrahidrofuranilo o piridinilo,

R13 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R14 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilmetilo de 3 a 7
25 átomos de carbono,

R15 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilmetilo de 3 a 7 átomos de carbono,

o R 14 y R15 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo 4-morfolino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o 1-hexahidroazepinilo,

arilo es fenilo, piridilo, pirimidinilo, fenilo substituido por R16 y/o R17, piridilo substituido por R18 y/o R19,

R16 es halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

R17 es halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R18 es halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

R19 es halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

Hetarilo es indol-4-ilo, 2-metil-quinolin-4-ilo, 5-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridazin-4-ilo, 3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo o 3-otolil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo,

n es un entero de 1 a 4,

m es un entero de 1 a 4,

s es un entero de 1 a 2,

X es $-C(O)-$ o $-S(O)_2$,

y las sales de estos compuestos.

El alquilo de 1 a 4 átomos de carbono es un radical alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo,

propilo, isopropilo, etilo y metilo.

Alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono es un radical que, además del átomo de oxígeno, contiene un radical alquilo de cadena recta o ramificada teniendo de 1 a 4 átomos de carbono. Los radicales alcoxi
5 que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, los cuales pueden ser mencionados en este contexto son, por ejemplo, los radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi.

Alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono es un radical que, además del átomo de oxígeno, contiene un radical alquilo de cadena recta o
10 ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los radicales alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono que pueden ser mencionados en este contexto son, por ejemplo, los radicales octiloxi, heptiloxi, isoheptiloxi (5-metilhexiloxi), hexiloxi, isohexiloxi (4-metilpentiloxi),
15 isopentiloxi (3-metilbutoxi), neopentiloxi (2,2-dimetilpropoxi), butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi.

El halógeno dentro del significado de la presente invención es bromo, cloro o flúor.

Cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono representa
20 ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o cicloheptiloxi, de los cuales se prefieren el ciclopropiloxi, ciclobutiloxi y ciclopentiloxi.

Cicloalquilmetoxi de 3 a 7 átomos de carbono representa
25 ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi o cicloheptilmetoxi, de los cuales se prefieren el ciclopropilmetoxi,

ciclobutilmetoxi y ciclopentilmetoxi.

Cicloalcoxi de 3 a 5 átomos de carbono representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi y ciclopentiloxi.

Cicloalquilmetoxi de 3 a 5 átomos de carbono representa
5 ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi y ciclopentilmetoxi.

Alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, el cual está completa o predominantemente substituido por flúor es, por ejemplo, el radical 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, el perfluoroetoxi, el 1,2,2-trifluoroetoxi y en particular el radical 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, el 2,2,2-
10 trifluoroetoxi, el trifluorometoxi y el difluorometoxi, de los cuales se prefiere el radical difluorometoxi. "Predominantemente" en este respecto significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono son reemplazados por átomos de flúor.

15 Como anillos hidrocarburo de 5, 6 o 7 miembros espiro-enlazados, opcionalmente interrumpidos por un átomo de oxígeno o de azufre, se pueden mencionar el anillo ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, y tetrahidrotiofeno.

Si R1 y R2 juntos forman un enlace adicional, entonces los
20 átomos de carbono a los cuales R1 y R2 están unidos, están enlazados uno al otro a través de un doble enlace.

Las sales adecuadas para los compuestos de la fórmula I, dependiendo de la substitución, todas son sales de adición de ácido o todas las sales con bases. Se hace mención particular de los
25 ácidos inorgánicos y orgánicos farmacológicamente tolerables, y

bases que se utilizan de costumbre en farmacias. Aquellas adecuadas son, por otro lado, sales de adición de ácidos solubles en agua e insolubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, los ácidos empleándose en preparaciones de sal, dependiendo de si está presente un ácido mono o polibásico y dependiendo de la sal deseada, en una relación cuantitativa equimolar o una diferente de la misma.

Por otro lado, también son adecuadas con bases, dependiendo de la sustitución. Como ejemplos de sales, con bases se mencionan las sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o guanidinio, aquí también las bases se emplean en la preparación de sal en una relación cuantitativa equimolar o una diferente de la misma.

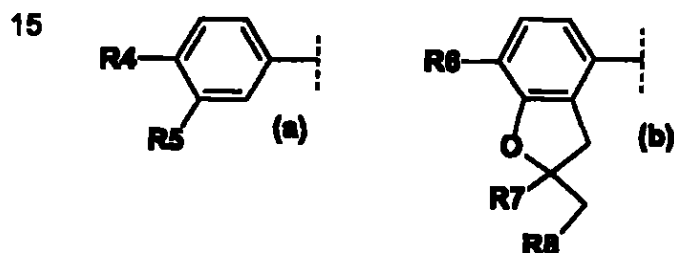
Las sales farmacológicamente integrables, las cuales pueden ser obtenidas, por ejemplo, como productos de procedimiento durante la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención a una escala industrial, son convertidas a sales farmacológicamente tolerables a través de procedimientos conocidos por aquellos expertos en el campo.

De acuerdo con el conocimiento de los expertos, los compuestos de la invención así como sus sales pueden contener, por ejemplo, cuando se aislan en forma cristalina, cantidades variables de solventes. Incluidos dentro del alcance de esta invención, por lo tanto, se encuentran todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de la fórmula I así como solvatos y en particular todos los hidratos de las de los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I que serán enfatizados son aquellos en donde:

R1 y R2 ambos son hidrógenos o juntos forman un enlace adicional,

R3 representa un derivado de benceno de la fórmula (a) o (b):



20 en donde:

R4 es alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono que está completa o predominantemente substituido por flúor,

R5 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

25 R6 es alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 2

átomos de carbono que está completa o predominantemente substituido por flúor,

R7 es metilo, y

R8 es hidrógeno,

5 o en donde:

R7 y R8 en conjunto y con la inclusión de 2 átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo ciclopentano, ciclohexano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano espiro-enlazado,

A es un enlace o metileno ($-\text{CH}_2-$),

10 R9 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{12}$, arilo, hetarilo, fenilprop-1-en-3-ilo o 1-metil-piperidin-4-ilo,

R10 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{OR}_{13}$, furanilo, indolilo, piridilo, o piridilo substituido por R18 y/o R19,

R11 es $-\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{15}$,

15 R12 es $-\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{15}$, tetrahidrofuranilo o piridinilo,

R13 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R14 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilmetilo de 3 a 7 átomos de carbono,

20 R15 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilmetilo de 3 a 7 átomos de carbono,

o R 14 y R15 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo 4-morfolino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o 1-hexahidroazepinilo,

25

arilo es fenilo, piridilo, pirimidinilo, fenilo substituido por R16 y/o R17, piridilo substituido por R18 y/o R19,

R16 es halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

5 R17 es halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R18 es halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

R19 es halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

Hetarilo es indol-4-ilo, 2-metil-quinolin-4-ilo, 5-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridazin-4-ilo, 3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo o 3-otolil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo,

n es un entero de 1 a 4,

m es un entero de 1 a 4,

s es 1,

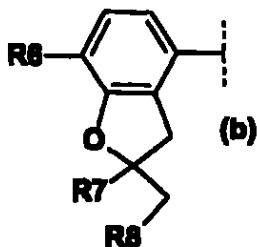
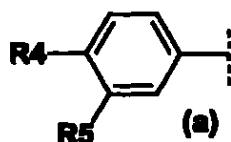
15 X es -C(O)- o -S(O)₂,

y las sales de estos compuestos.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en donde:

R1 y R2 juntos forman un enlace adicional,

20 R3 representa un derivado benceno de la fórmula (a) o (b):



en donde:

R4 es metoxi o etoxi,

R5 es metoxi o etoxi,

R6 es metoxi,

5 R7 es metilo, y

R8 es hidrógeno,

o en donde:

R7 y R8 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo ciclopentano o
10 ciclohexano,

A es un enlace o metileno (-CH₂-),

R9 es fenilo, pirid-2-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-2-ilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, di-metilaminocarbonilmetilo, furan-2-il-metanoilo, formilo, etoxycarbonilo, 5-nitropiridin-2-ilo, 3,5-
15 dicloropiridin-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 3-(morfolin-4-il)propilo, 2-morfolin-4-il-2-oxo-etilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilo, 1H-indol-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, piridin-4-ilmetilo, 2-metil-quinolin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 5-trifluorometil-piridin-2-ilo, 5-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridazin-4-ilo, 3-fenil-1,2,4-
20 tiadiazol-5-ilo, 3-o-tolil-1,2,4-tiadiazol-5-il o (E)-3-fenilaniilo,

s es 1,

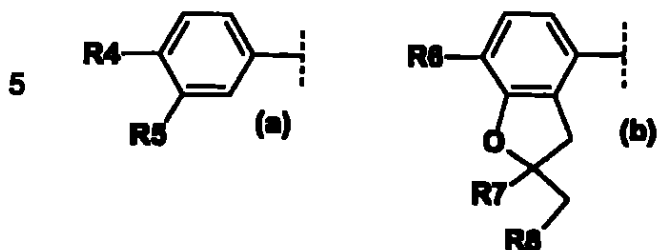
X es -C(O)- o -S(O)₂-,

y las sales de estos compuestos.

Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula I son
25 aquellos en donde:

R1 y R2 juntos forman un enlace adicional,

R3 representa un derivado de benceno de la fórmula (a) o (b)



en donde:

R4 es metoxi o etoxi,

10 R5 es metoxi o etoxi,

R6 es metoxi,

R7 es metilo, y

R8 es hidrógeno,

A es un enlace,

15 R9 es fenilo, pirid-2-ilo, pirid-4-ilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, di-metilaminocarbonilmetilo, furan-2-il-metanoilo, formilo, etoxycarbonilo, 5-nitropiridin-2-ilo, 3,5-dicloropiridin-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 3-(morfolin-4-il)propilo, 2-morfolin-4-il-2-oxo-
etilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilo, 1H-indol-4-ilo, tetrahidrofuran-2-
20 ilmetilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, piridin-4-ilmetilo, 2-metil-quinolin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 5-trifluorometil-piridin-2-ilo, 5-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridazin-4-ilo, 3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-
tolil-1,2,4-tiadiazol-5-il o (E)-3-fenilanilo,

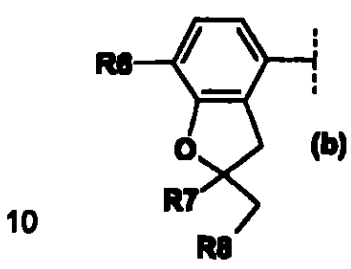
s es 1,

25 X es -C(O)-,

y las sales de estos compuestos.

Otros compuestos particularmente preferidos de la fórmula I son aquellos en donde:

- R1 y R2 juntos forman un enlace adicional,
- 5 R3 representa un derivado de benceno de la fórmula (b):



en donde:

- R6 es metoxi,
- R7 es metilo, y
- 15 R8 es hidrógeno,
- A es metileno (-CH₂-),
- R9 es pirimidin-2-ilo, 3-dimetilaminopropilo o 2-(morfolin-4-il)etilo,
- s es 1,
- 20 X es -C(O)-,

y las sales de estos compuestos.

Una modalidad preferida de los compuestos de la fórmula I es:

- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-{4-[1-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanoil]-fenil}-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
- 25 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-{4-[1-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-

- metanoil]-fenil}-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(4-{1-[4-(3-dimetilamino-propil)-
 piperazin-1-il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(4-{1-[4-(1-furan-2-il-metanoil)-
 5 piperazin-1-il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 4-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-
 ftalazin-2-il]-fenil}-metanoil)-piperazin-1-carbaldehído,
 (cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-sulfonil)-
 fenil]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 10 éster etílico de ácido 4-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-
 4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-fenil}-metanoil)-piperazin-1-
 carboxílico,
 (4aS,8aR)-4-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-2-(4-
 {1-[4-((E)-3-fenil-alil)-piperazin-1-il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-
 15 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-2-(4-{1-[4-(1-furan-2-il-metanoil)-piperazin-1-il]-metanoil}-
 fenil)-4-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-4a,5,8,8a-
 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona, (4aS,8aR)-4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-
 dihidro-benzofuran-4-il)-2-{4-[1-(4-fenil-piperazin-1-il)metanoil]-
 20 fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-2-(4-{1-[4-(3-Dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-
 metanoil}-fenil)-4-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-
 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-2-{4-[4-(5-Cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridazin-4-il)-
 25 piperazin-1-carbonil]-fenil}4-(3,4-dietoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-

- 2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(4-{1-[4-(3-dimetilamino-propil)-
 piperazin-1-il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-2-{4-[4-(2-Dimetilamino-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenil}-4-
 5 (7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-4a,5,8,8a-
 tetrahidro- 2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-2-(4-{1-[4-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-piperazin-1-il]-
 metanoil}-fenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-
 1-ona,
 10 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(4-{1-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-
 piperazin-1-il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(4-{1-[4-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-
 piperazin-1-il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(4-{1-[4-(5-nitro-piridin-2-il)-
 15 piperazin-1-il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(4-{1-[4-(3-o-tolil-1,2,4-tiadiazol-5-
 il)-piperazin-1-il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-
 ona,
 (4aS,8aR)-4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-2-(4-
 20 {1-[4-(2-morfolin-4-il-etil)piperazin-1-il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-
 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxi-fenil)-2-(4-{1-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-
 il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxi-fenil)-2-(4-{1-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-
 25 piperazin-1-il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,

- (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxi-fenil)-2-(4-{1-[4-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metanoil}fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxi-fenil)-2-(4-{1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 5 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxi-fenil)-2-(4-{1-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxi-fenil)-2-(4-{1-[4-(2-metil-quinolin-4-il)-piperazin-1-il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxi-fenil)-2-(4-{1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona, (4aS,8aR)-4-
 10 (3,4-Dietoxi-fenil)-2-(4-{1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxi-fenil)-2-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanoil}fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-
 15 ona,
 2-[4-(1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-fenil}metanoil)-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-acetamida,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-(4-{1-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-
 20 etil)-piperazin-1-il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (cis)-4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-2-(4-{1-(4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-il]-metanoil}-bencil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 25 (cis)-2-(4-{1-[4-(3-Dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-metanoil}-

bencil)-4-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-
 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 (4aS,8aR)-4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-(4-{1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-
 etil)-piperazin-1-il]-metanoil}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-
 5 1-ona,
 (cis)-4-(7-Metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-2-[4-(1-
 2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il-metanoil)-bencil]-4a,5,8,8a-
 tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona,
 y las sales de estos compuestos.

10 Una modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I, en donde R1 y R2 juntos forman un enlace adicional, R4 y R5 son alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, R6 es metoxi, R7 es metilo, R8 es hidrógeno y s es 1.

15 Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I, en donde R1 y R2 juntos forman un enlace adicional, R3 representa un derivado de benceno de la fórmula (a), R4 y R5 son alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, y s es 1.

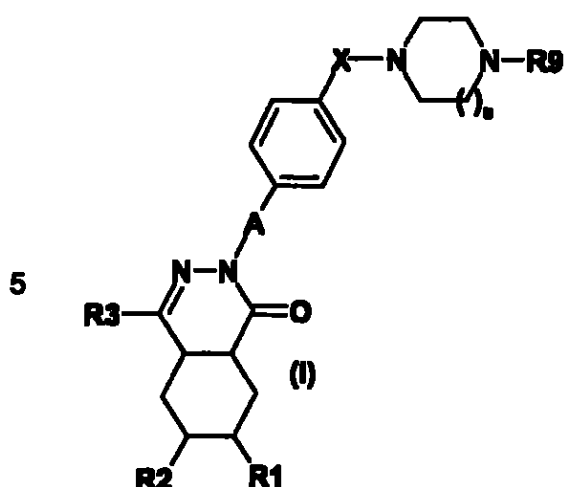
20 Una modalidad adicional especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I, en donde A es un enlace y s es 1.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I en donde R1 y
 25 R2 juntos forman un enlace adicional, s es 1 y X es -C(O)-.

Otra modalidad adicional especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I, en donde R1 y R2 juntos forman un enlace adicional, s es 1, y R3 representa un derivado de benceno de la fórmula (b), en donde R6 es metoxi.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I en donde R1 y R2 juntos forman un enlace adicional, s es 1, X es -C(O)- y R3 representa un derivado de benceno de la fórmula (b) en donde R6 es metoxi, R7 es metilo y R8 es hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula I son compuestos quirales. Los centros quirales existen en los compuestos de la fórmula I en las posiciones 4a y 8A. Cuando R3 representa un derivado de benceno de la fórmula (b), existe un centro quiral adicional en el anillo de dihidrofurano, si los sustituyentes-R7 y -CH₂R8 no son idénticos. Sin embargo, a este respecto se prefieren aquellos compuestos en donde los sustituyentes -R7 y -CH₂R8 son idénticos o en conjunto y con la inclusión de dos átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5, 6, o 7 miembros espiro-conectado.



Numeración:

10

Por lo tanto, la invención incluye todos los diaestereómeros puros y enantiómeros puros concebibles de los compuestos de la fórmula I, así como sus mezclas independientes de la relación, incluyendo los racematos. Los compuestos preferidos son aquellos compuestos de la fórmula I, en donde los átomos de hidrógeno en las posiciones 4a y 8a tienen configuración cis. Especialmente preferidos a este respecto, son aquellos compuestos en donde la configuración absoluta (de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog) es S en la posición 4a y R en la posición 8a.

20

Los racematos pueden divididos en los enantiómeros correspondientes a través de métodos por aquellos expertos en el campo. De preferencia, las mezclas racémicas se separan en dos diaestereómeros durante la preparación con la ayuda de un agente de separación activo óptico en la etapa de los ácidos ciclohexancarboxílicos o los ácidos 1,2,3,6-tetrahidroxibenzoicos

25

(por ejemplo, compuestos de partida A8, A9 y A10). Como agentes de separación se pueden mencionar, por ejemplo, aminas activas ópticas tales como las formas (+)- y (-)- de 1-feniletilamina [(R)-(+)-1-feniletilamina = D- α -metilbencilamina o (S)-(-)-1-feniletilamina = L- α -metilbencilamina) y efedrina, los alcaloides activos ópticos, quinina, cinconina, cinconidina y brucina.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser preparados, por ejemplo, como se describe en el esquema de reacción 1.

10

15

20

25

ESQUEMA DE REACCION 1

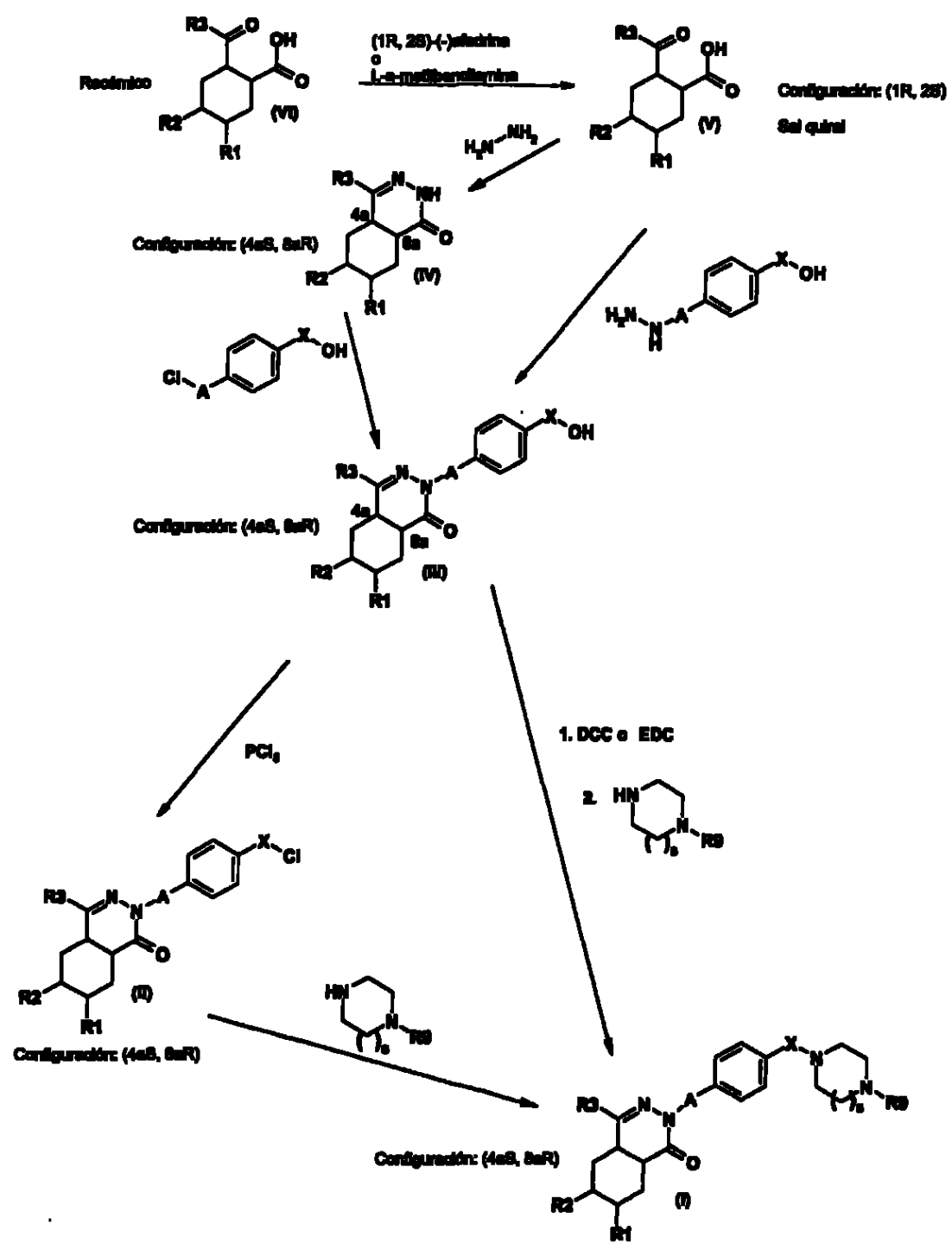
5

10

15

20

25



El esquema de reacción 1 muestra en forma ilustrativa la preparación de los compuestos con configuración (4aS, 8aS) de la fórmula I. Los compuestos con la configuración (4aS, 8aS) de la fórmula I pueden ser preparados análogamente utilizando en el primer paso de reacción, los antípodos de las aminas ópticas mostradas en el esquema de reacción 1.

Empezando a partir de ácidos (cis)-ceto-1,2,3,4,5,6-hidroxibenzolcos racémicos o (cis)-ceto-1,2,3,6-tetrahidrobenzolcos racémicos de la fórmula VI, los dos enantiómeros configurados con cis se separan en la forma de sus sales diaestereoméricas (compuestos de la fórmula V), con aminas activas ópticas tales como las formas (+)- y (-)- de 1-feniletilamina [(R)-(+)-1-feniletilamina = D- α -metilbencilamina o (S)-(-)-1-feniletilamina = L- α -metilbencilamina), efedrina, los alcaloides activos ópticos, quinina, cinconina, cinconidina y brucina.

En un segundo paso de reacción, los compuestos de la fórmula V son condensados con ácido 4-hidrazino benzoico o ácido 4-hidrazino bencensulfónico para proporcionar los compuestos de la fórmula III, en donde A representa un enlace. Alternativamente, los compuestos de la fórmula V primero se hacen reaccionar con hidracina para proporcionar los compuestos de la fórmula IV, que después se hacen reaccionar con ácido 4-clorometilbenzoico o ácido 4-clorometilbencensulfónico para dar los compuestos de la fórmula III, en donde A representa metileno (-CH₂-).

Los compuestos de la fórmula III son activos a través del

agente de cloración como, por ejemplo, pentacloruro de fósforo (→ compuestos de la fórmula II) o alternativo a través de una carbodilimida adecuada como, por ejemplo, DCC o EDC, y después se convierte con una piperazina substituida por R9 (o una homopiperazina substituida por R9) para dar los compuestos de la fórmula I.

Convenientemente, las conversiones se realizan en forma análoga a los métodos que son familiares per se aquellos expertos en el campo, por ejemplo, en la forma en la cual se describen los siguientes ejemplos.

Las sustancias de acuerdo con la invención son aisladas y purificadas en una forma conocida per se, por ejemplo, a través de la destilación del solvente a vacío y la recristalización del residuo obtenido a partir de un solvente adecuado o sometiéndola a uno de los métodos de purificación de costumbre, tales como cromatografía de columna en un material de soporte adecuado.

Se obtienen sales disolviendo el compuesto libre en un solvente adecuado (por ejemplo, una cetona como acetona, metiletilcetona, o metilisobutilcetona, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, o un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como etanol, isopropanol), que contiene el ácido deseado, o al cual después se puede agregar el ácido deseado. Las sales se obtienen a través de filtración, re-precipitación, precipitación con un no solvente para la sal de adición o a través de

la evaporación del solvente. Las sales obtenidas pueden ser convertidas a través de basificación a los compuestos libres que, a su vez, pueden ser convertidos a sales. De esta manera, las sales farmacológicamente no tolerables pueden ser convertidas a sales
5 farmacológicamente tolerables.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle, sin restringirla. También, los compuestos adicionales de la fórmula I, de los cuales la preparación explícitamente no es descrita, pueden ser preparados en una forma análoga o en una forma que sea
10 conocida por aquellos expertos en la técnica utilizando métodos de preparación de costumbre.

Los compuestos, que se mencionan en los ejemplos, así como sus sales, son compuestos preferidos de la invención.

15

EJEMPLOS

Productos finales

1. **Clorhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-{4[1-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanol]-fenil}-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona**
20

Una solución de 4 mmoles del producto intermediario A1 y 4 mmoles de PCl_5 en 50 ml de diclorometano se agitó durante 30 minutos después de lo cual el solvente se evaporó. El residuo se
25 disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano y se agregó lentamente a una

solución de 3 mmoles de 1-fenilpiperazina en 20 ml de piridina. Después de agitar la mezcla resultante durante 30 minutos, el solvente se evaporó y el residuo se dividió entre carbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, después de lo cual se agregó una solución de ácido clorhídrico y éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó.

P.f. 146-147°C

2. (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-{4[1-(4-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanol}-fenil}-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A1 y 1-(2-piridil)piperazina como se describió para el compuesto 1. Se cristalizó a partir de éter dietílico como la base libre. P.f. 183-184°C.

15

3. Diclorhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(4-{1-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-metanol}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A1 y 1-(3-dimetilaminopropil)piperazina como se describió para el compuesto 1. Se cristalizó a partir de éter dietílico como la base libre. P.f. 248°C (con descomposición)

25

4. (4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-(4-{1-[4-(1-furan-2-il-metanoli)-piperazin-1-il]-metanoli}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto Intermediario A1 y 1-(furan-2-il-metanoli)piperazina como se describió para el compuesto 1. Se cristalizó a partir de éter dietílico como la base libre. P.f. 114-115°.

5. 4-(1-(4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il-fenil]-metanoli)-piperazin-1-carbaldehído

Se preparó a partir del producto intermediario A1 y piperazinilcarbaldehído como se describió para el compuesto 1. Se cristalizó a partir de éter dietílico como la base libre. P.f. 143-144°C.

6. (cis)-4-(3,4-Dietoxifenil)-2-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A5 y 1-(2-piridil)piperazina como se describió para el compuesto 1. Se cristalizó a partir de éter dietílico como la base libre. P.f. 181-182°C.

7. Ester etílico de ácido 4-(1-(4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-Dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il-fenil]-metanoli)-piperazin-1-carboxílico

Se preparó a partir del producto intermediario A1 y 1-(etoxicarbonil)piperazina como se describió para el compuesto 1. Se

cristalizó a partir de éter dietílico como la base libre. P.f. 146-147°C.

8. Clorhidrato de (4aS,8aR)4-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-2-(4-{1-[4-((E)-3-fenil-3H-imidazol-2-ylidene]-metanol})-fenil}-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Una mezcla de 2 mmoles del producto intermediario 2A, 2 mmoles de 1-[(E)-3-fenil-3H-imidazol-2-ylidene]-piperazina y 3 mmoles de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 30 ml de dimetilformamida se agitó durante 18 horas, después de lo cual la mezcla se vació en carbonato de sodio acuoso. Esta mezcla se extrajo con éter dietílico y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio. La adición de una solución de ácido clorhídrico en éter originó un precipitado del compuesto del título. P.f. 230-231°C.

9. (4aS,8aR)2-(4-{1-[4-(1-furan-2-il-metanol)]-piperazin-1-il]-metanol})-fenil)-4-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A2 y 1-(furan-2-il-metanol)-piperazina como se describió para el compuesto 8. Se cristalizó a partir de éter dietílico como la base libre. P.f. 138-140°C.

10. (4aS,8aR)-4-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-2-(4-{1-[4-fenil-piperazin-1-il]-metanol})-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A2 y 1-

fenilpiperazina como se describió para el compuesto 8. Se cristalizó a partir de éter dietílico como la base libre. P.f. 185-186°C.

11. Diclorhidrato de (4aS,8aR)2-(4-{1-[4-(3-dimetilamino-propil)]-piperazin-1-il]-metanol}-fenil)-4-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A2 y 1-(3-dimetilaminopropil)-piperazina como se describió para el compuesto 8. Se cristalizó a partir de éter dietílico como la base libre. P.f. 262°C (con descomposición).

12. (4aS,8aR)2-(4-[4-(5-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-il)]-piperazin-1-carbonil]-fenil)-4-(3,4-dietoxi-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A1 y 1-(5-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-il)-piperazina como se describió para el compuesto 8. Se cristalizó a partir de éter dietílico como la base libre. P.f. 148-151°C.

13. Diclorhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-{1-[4-(3-dimetilamino-propil)]-piperazin-1-il]-metanol}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A6 y 1-(3-dimetilaminopropil)piperazina como se describió para el compuesto 8. P.f. 223-226°C.

14. Diclórhidrato de (4aS,8aR)-2-{4[4-(2-dimetilamino-etil)]-piperazin-1-carbonil]-fenil}-4-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A2 y 1-(2-dimetilaminopropil)-piperazina como se describió para el compuesto 8. P.f. 245°C (con descomposición).

15. (4aS,8aR)-2-(4-{1-[4-(3,5-dicloropiridin-4-il)]-piperazin-1-il]-metanol}-fenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A6 y 1-(3-dimetilaminopropil)piperazina como se describió para el compuesto 8. P.f. 137-139°C.

16. Diclórhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-{1-[4-(2-morfolin-4-il-etil)]-piperazin-1-il]-metanol}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A1 y 1-{2-(4-morfolino)etil}piperazina como se describió para el compuesto 8. P.f. 255°C (con descomposición).

17. (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-{1-[4-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]-piperazin-1-il]-metanol}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A1 y 1-(3-fenil-

1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperazina como se describió para el compuesto 8. Se cristalizó a partir de la base libre de éter dietílico. P.f. 168-169°C.

5 **18. Clorhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-{1-[4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanol}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona**

Se preparó a partir del producto intermediario A1 y 1-(5-nitropiridin-2-il)-piperazina como se describió para el compuesto 8.
10 P.f. 117-118°C.

19. Clorhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-{1-[4-(3-o-tolil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperazin-1-il]-metanol}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

15 Se preparó a partir del producto Intermediario A1 y 1-(3-o-tolil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperazina como se describió para el compuesto 8. P.f. 115-118°C.

20 **20. Diclorhidrato de (4aS,8aR)-4-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-2-(4-{1-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-il]-metanol}-fenil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona**

Se preparó a partir del producto intermediario A2 y 4-(2-piperazin-1-il-etil)-morfolina como se describió para el compuesto 8. P.f. 271°C (descomposiciones).

21. Clorhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-dietoxi-fenil))-2-(4-{1-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-il]-metanol})-fenil})-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A1 y 4-piperazin-
5 1-il-1H-indol como se describió para el compuesto 8. P.f. 142-145°C.

22. Diclorhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-dietoxi-fenil))-2-(4-{1-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperazin-1-il]-metanol})-fenil})-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

10 Se preparó a partir del producto intermediario A1 y 4-(3-piperazin-1-il-propil)-morfolina como se describió para el compuesto 8. P.f. 170-171°C.

23. Clorhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-dietoxi-fenil))-2-(4-{1-[4-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metanol})-fenil})-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

15 Se preparó a partir del producto intermediario A1 y 1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-piperazina como se describió para el compuesto 8. P.f. 131-132°C.

20

24. Diclorhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-dietoxi-fenil))-2-(4-{1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-metanol})-fenil})-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

25 Se preparó a partir del producto intermediario A1 y 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina como se describió para el compuesto 8.

P.f. 185-186°C.

25. Diclorhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-dietoxi-fenil))-2-(4-{1-[4-(4-piridin-1-ilmetil-piperazin-1-il)metanol]-fenil})-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto Intermediario A1 y 1-piridin-4-ilmetil-piperazina como se describió para el compuesto 8.

P.f. 83-85°C.

26. Clorhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-dietoxi-fenil))-2-(4-{1-[4-(2-metil-quinolin-4-il)-piperazin-1-il]-metanol]-fenil})-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto Intermediario A1 y 2-metil-4-piperazin-1-il-quinolina como se describió para el compuesto 8. P.f.

- 203-206°C (descomposiciones).

27. Clorhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-dietoxi-fenil))-2-(4-{1-[4-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)metanol]-fenil})-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

- Se preparó a partir del producto Intermediario A1 y 1-piridin-4-il-piperazina como se describió para el compuesto 8. P.f. 164-167°C.

28. Diclorhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-dietoxi-fenil))-2-(4-{1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanol}-fenil))-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A1 y 1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazina como se describió para el compuesto 8. P.f. 275°C (descomposiciones).

29. (4aS,8aR)-4-(3,4-dietoxi-fenil))-2-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanol}-fenil))-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A1 y 1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina como se describió para el compuesto 8. P.f. 121-123°C.

30. Clorhidrato de 2-[4-(1-(4-{(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxi-fenil))-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-2-il}-fenil))-metanol]-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-acetamida

Se preparó a partir del producto intermediario A6 y N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-acetamida como se describió para el compuesto 8. P.f. 93-94°C.

31. Clorhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxi-fenil))-2-(4-{1-[4-(2-morfolin-4-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il]-metanol}-fenil))-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto intermediario A6 y 1-morfolin-

4-ii-2-piperazin-1-ii-etanona como se describió para el compuesto 8.
P.f. 168-169°C.

32. Diclorhidrato de (cis)-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-
5 benzofuran-4-ii)-2-(4-{1-[4-(2-morfolin-4-ii-etil)-piperazin-1-ii]-
metanol}-bencil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto Intermediario A11 y 4-(2-
piperazin-1-ii-etil)-morfolina como se describió para el compuesto 8.
P.f. 210-211°C.

10

33. Diclorhidrato de (cis)-2-(4-{1-[4-(3-dimetilamino-propil)-
piperazin-1-ii]-metanol}-bencil)-4-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-
dihidro-benzofuran-4-ii)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto Intermediario A11 y (3-
15 piperazin-1-ii-propil)amida de dimetilo como se describió para el
compuesto 8. P.f. 247-249°C.

34. Clorhidrato de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-(4-{1-
[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-ii-etil)-piperazin-1-ii]-metanol}-fenil)-
20 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

Se preparó a partir del producto Intermediario A6 y 2-piperazin-
1-ii-1-pirrolidin-1-ii-etanona como se describió para el compuesto 8.
P.f. 160-161°C.

25

35. Diclorhidrato de (cis)-4-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-2-[4-(1-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']-bipirazinil-4-il-metanil)-bencil]-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-ona

5 Se preparó a partir del producto intermediario A11 y 3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo como se describió para el compuesto 8. P.f. 124-126°C.

Productos de Partida y Productos Intermediarios

10

A1. Acido (4aS,8aR)-4-(3,4-dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il}benzoico

Una solución de 8 g del producto intermediario A4 y 8 g de ácido 4-hidroxibenzoico en una mezcla de 100 ml de 1-propanol y
15 5 ml de trietilamina se llevaron a reflujo durante 18 horas. Después de la evaporización del solvente, el residuo se dividió entre ácido clorhídrico diluido y diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo). Cristalización a partir de éter
20 dietílico. P.f. 204-207°C.

A2. Acido 4-((4aS,8aR)-4-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuranil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidroftalazin-2-il}benzoico

25 Una solución de 10 g del producto intermediario A3, 10 g de

ácido 4-hidrazinobenzoico y 3 g de clorhidrato de piridina en 50 ml de de piridina se llevó a reflujo durante 18 horas. Después de la evaporización de la solución, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó tres veces con 1N de ácido clorhídrico. La solución
5 después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El compuesto del título se cristalizó a partir de éter dietílico.

P.f. 212-214°C.

**A3. Sal (1R,2s)-(-)-efedrina de ácido (1R,2S)-2-(2,3-dihidro-
10 2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-
benzolco**

Una mezcla de 10 mmoles del compuesto de partida A10 y 5 mmoles de (1R,2S)-(-)-efedrina en 150 ml de acetato de etilo se agitó durante 18 horas después de las cuales el precipitado se filtró y se
15 secó.

**A4. Sal (-)- α -metilbencilamina de ácido (1R,2S)-2-(3,4-
dietoxibenzol)-1,2,3,6-tetrahidrobenzolco**

Una mezcla de 10 mmoles del compuesto de partida A8 y 5
20 mmoles de L- α -metilbencilamina en 100 ml de acetato de etilo se agitó durante 18 horas después de lo cual el precipitado se filtró y se secó.

A5. Acido (cis)-4-(4-(3,4-dietoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il)benzensulfónico

Una solución de 16 mmoles del compuesto de partida A8, 16 mmoles de acido 4-hidrazino bencen sulfónico y 5 ml de trietil amina en 100 ml de 1-propanol se llevó a reflujo durante 6 horas. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en 100 ml de ácido acético y se llevó a reflujo durante 2 horas. Después de la evaporización, el residuo se dividió entre 1N de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El compuesto del título se cristalizó a partir de éter dietílico. P.f. 65-69°C.

A6. Acido (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il)benzoico

Se preparó a partir del producto intermediario A7 como se describió para el compuesto de partida A1. Se cristalizó a partir de éter dietílico. P.f. 185-186°C.

A7. Sal (-)-α-metilbencilamina de ácido (1R,2S)-2-(3,4-dimetoxibenzil)-1,2,3,6-tetrahidrobenzoico

Se preparó de manera análoga como se describió para el producto intermediario A4 utilizando el compuesto de partida A9 en vez de A8.

A8. Acido (cis)-2-(3,4-dietoxibenzol)-1,2,3,6-tetrahidrobenzolco

Se preparó como se describió en WO98/31674.

5 A9. Acido (cis)-2-(3,4-dimetoxibenzol)-1,2,3,6-tetrahidrobenzolco

Se preparó como se describió en WO98/31674.

10 A10. Acido (cis)-2-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-metoxibenzofuran-4-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidrobenzolco

Se preparó como se describió en WO99/31090.

15 A11. Acido (cis)-4-[4-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazln-2-ilmetil]-benzolco

A una solución de 0.05 mmoles de (cis)-4-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazln-1-ona (compuesto de partida A12) y 0.15 mmoles de hidruro de sodio en 100 ml de dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 20 30 minutos, después de lo cual se agregaron 0.05 mmoles de ácido 4-clorometilbenzolco. Esta mezcla se dejó en agitación durante 18 horas, después de lo cual se vació en agua. Esta solución se acidificó con ácido clorhídrico y subsecuentemente se extrajo con diclorometano. La solución orgánica se secó sobre sulfato de 25 magnesio y se evaporó. El compuesto se cristalizó a partir de éter

dietílico.

P.f. 219-220°C.

**A12. (cis)4-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-
5 II)-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-1-ona**

Se preparó como se describió en WO99/31090.

Utilidad Comercial

10 Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas útiles que los hacen industrialmente utilizables. Como inhibidores de fosfodiesterasa de nucleótido cíclico selectivos (PDE) (específicamente del tipo 4), son adecuados por un lado como terapéuticos bronquiales (para el tratamiento de
15 obstrucciones de vías respiratorias que representa su acción dilatadora pero también representa su acción de incremento de velocidad respiratoria o dirección respiratoria) y para la remoción de disfunción eréctil que representan su acción de dilatación bascular, pero por otro lado, especialmente para el tratamiento de trastornos,
20 en particular de una naturaleza Inflamatoria, por ejemplo, de las vías respiratorias (profilaxis de asma), de la piel, del Intestino, de los ojos, del sistema nervioso central y las articulaciones, los cuales son mediados a través de mediadores tales como histamina, PAF (factor de activación de plaqueta), derivados de ácido araquidónico tales
25 como leucotrienos y prostaglandinas, citocinas, Interleucinas,

quimiocinas, alfa-beta-, y gama-interferón, factor de necrosis tumoral (TNF) o radicales libres de oxígeno y proteasas. En este contexto, los compuestos de acuerdo con la invención se distinguen por una baja toxicidad, una buena absorción parenteral (alta biodisponibilidad), un gran respiro terapéutico y la ausencia de efectos laterales importantes.

A causa de sus propiedades inhibidores de PDE, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser empleados en medicina para seres y veterinaria como terapéuticos, cuando éstos puedan ser utilizados, por ejemplo para el tratamiento y profilaxis de las siguientes enfermedades: trastornos de vías respiratorias agudos y crónicos (en particular inflamatorios e inducidos por alérgenos) de origen variable (bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD); dermatosis (especialmente de tipo proliferativo, inflamatorio y alérgico) tal como psoriasis (bulgaris), eczema de contacto tóxico y alérgico, eczema atópico, eczema seborreico, liquen simple, quemaduras por el sol, prurito en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias foliculares y de gran extensión, acné endógeno y exógeno, acné rosacea y otros trastornos de la piel proloiferativos, inflamatorios y alérgicos; trastornos que se basan en la liberación excesiva de TNF y leucotrienos, por ejemplo, trastornos del tipo artritis (artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, y otras condiciones artríticas), trastornos del sistema inmune (SIDA, esclerosis múltiple), reacción de injerto contra huésped, rechazo de

aloinjerto, tipos de choque (choque séptico, choque de endotoxina, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, y ARDS (síndrome de dificultad respiratoria en adulto)) y también inflamaciones generalizadas en la región gastrointestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa). Trastornos que se basan en reacciones falsas inmunológicas, alérgicas y/o crónicas en la región de las vías respiratorias superiores (faringe, nariz) y las regiones adyacentes (senos paranasales, ojos), tales como rinitis/sinusitis alérgica, rinitis/sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica y también pólipos nasales; pero también trastornos del corazón que pueden ser tratados a través de los inhibidores de PDE, tales como insuficiencia cardíaca, o trastornos que pueden ser tratados a causa de la acción relajante del tejido de los inhibidores de PDE, tales como, por ejemplo, disfunción eréctil o cólicos de los riñones y de los uréteres conexión con piedras en el riñón. Además, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de diabetes insulínicos y condiciones asociadas con la inhibición metabólica cerebral, tales como senilidad cerebral, demencia senil (enfermedad de Alzheimer), daño de memoria asociado con enfermedad de Parkinson o demencia de multi-infarto; y también enfermedades del sistema nervioso central, tales como depresiones o demencia arterioesclerótica.

La invención además se refiere a un método para el tratamiento de mamíferos, incluyendo seres humanos, los cuales padecen de una de las enfermedades antes mencionadas. El método se caracteriza por una cantidad terapéuticamente activa y farmacológicamente

efectiva y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención, que se administra al mamífero enfermo.

La invención además se refiere a los compuestos de acuerdo con la invención para utilizarse en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en especial las enfermedades mencionadas.

La invención también se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la producción de medicamentos que se emplean para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas.

La invención además se refiere a medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades antes mencionadas, los cuales contienen uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención.

Además, la invención se refiere a un artículo de fabricación, el cual comprende un material de empaque y un agente farmacéutico contenido dentro de dicho material de empaque, en donde el agente farmacéutico es terapéuticamente efectivo para antagonizar los efectos de la fosfodiesterasa de nucleótido cíclico de tipo 4 (PDE4), mitigar los síntomas de un trastorno mediado por PDE4, y en donde el material de empaque comprende una etiqueta o inserto de paquete que indica que el agente farmacéutico es útil para prevenir o tratar trastornos mediados por PDE4, y en donde dicho agente farmacéutico comprende uno o más compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención. El material de empaque, etiqueta e inserto de empaque de otra manera son paralelos o se pueden ensamblar

con lo que generalmente se considera como un material de empaque estándar, etiquetas e insertos de paquete para productos farmacéuticos que tienen utilidades relacionadas.

Los medicamentos se preparan a través de procedimientos que son conocidos per se y familiares para aquellos expertos en la técnica. Como medicamentos, los compuestos de acuerdo con la invención (= compuestos activos) son ya sea empleados como tales, o de preferencia en combinación con auxiliares farmacéuticos y/o excipientes adecuados, por ejemplo, en la forma de tabletas, tabletas cubiertas, cápsulas, capletas, supositorios, parches (por ejemplo, como TTS), emulsiones, suspensiones, geles o soluciones, el contenido del compuesto activo ventajosamente siendo de entre 0.1 y 95%, y en donde, a través de la selección apropiada de los auxiliares y/o excipientes, una forma de administración farmacéutica (por ejemplo, una forma de liberación retrazada o una forma entérica) exactamente adecuada para el compuesto activo y/o el inicio deseado de acción, puede ser obtenida.

Los expertos en la técnica son familiares con auxiliares o excipientes que son adecuados para las formulaciones farmacéuticas deseadas a causa de su conocimiento en experiencia. Además de los solventes, se pueden utilizar formadores de gel, bases de ungüento y otros excipientes de compuesto activo, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsificantes, conservadores, solubilizadores, colorantes, agentes formadores de complejo o promotores de penetración.

La administración de los medicamentos de acuerdo con la invención se puede realizar en cualquiera de los modos generalmente aceptados de administración disponibles en la técnica. Ejemplos ilustrativos de modos adecuados de administración incluyen
5 administración intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Se prefiere la administración oral e intravenosa.

Para el tratamiento de trastornos del tracto respiratorio, los compuestos de acuerdo con la invención preferiblemente también se
10 administran a través de inhalación en la forma de un aerosol; las partículas en aerosol de la composición sólida, líquida o mixta preferiblemente tienen un diámetro de 0.5 a 10 μm , ventajosamente de 2 a 6 μm .

La generación de aerosol puede realizarse, por ejemplo, a
15 través de atomizadores de chorro impulsados por presión o atomizadores ultrasónicos, pero ventajosamente a través de aerosoles dosificados impulsados por propulsor o la administración libre de propulsor de compuestos activos micronizados a partir de cápsulas de inhalación.

20 Dependiendo del sistema inhalador utilizado, además de los compuestos activos, las formas de administración además contienen los excipientes requeridos, tales como, por ejemplo propulsores (por ejemplo, Frigen en el caso de aerosoles dosificados), sustancias activas en la superficie, emulsificantes, estabilizadores,
25 conservadores, saborizantes, llenadores (por ejemplo, lactosa en el

caso de inhaladores en polvo), o, si es apropiado, otros compuestos activos.

Para los propósitos de inhalación, está disponible un gran número de aparatos con los cuales se pueden generar y administrar aerosoles de tamaño de partícula óptimo, utilizando una técnica de inhalación, la cual es lo más correcta posible para el paciente. Además del uso de adaptadores (separadores, agentes de expansión) y contenedores con forma de pera (por ejemplo, Nebulator , Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten una aspersión de ráfaga (Autohaler®), para aerosoles dosificados, en particular en el caso de inhaladores en polvo, está disponible un número de soluciones técnicas (por ejemplo, Diskhaler®, Rotadisk, Turbohaler o el inhalador descrito en la solicitud de patente Europea EP 0 505 321), utilizando una administración óptima del compuesto activo que se puede obtener.

Para el tratamiento de dermatosis, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en particular en la forma de aquellos medicamentos que son adecuados para aplicación tópica, para la producción de los medicamentos, los compuestos de acuerdo con la invención (= compuestos activos) preferiblemente se mezclan con auxiliares farmacéuticos adecuados y además se procesan para proporcionar las formulaciones farmacéuticas adecuadas. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, polvos, emulsiones, suspensiones, aspersiones, aceites, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, geles o soluciones.

Los medicamentos de acuerdo con la invención se preparan a través de procedimientos conocidos per se. La dosis de los compuestos activos se obtiene en el orden de magnitud de costumbre la los inhibidores de PDE. Las formas de aplicación tópicas (tales como ungüentos) para el tratamiento de dermatosis de esta manera contienen los compuestos activos en una concentración de, por ejemplo, 0.1-99%. La dosis para la administración a través de inhalación de costumbres de entre 0.1 y 3 mg por día. La dosis de costumbre en el caso de terapia sistémica (p.o. o i.v.) es de entre 0.03 y 3 mg/kg por día.

Investigaciones Biológicas

La AMP cíclica de segundo mensajero (cAMP) es bien conocida por inhibir células inflamatorias e Inmunocompetentes. La Isoenzima PDE4 es ampliamente expresada en células involucradas en la Iniciación y propagación de enfermedades inflamatorias (H Tenor y C. Schudt, en Phosphodiesterase Inhibitors", 21-40. The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1996), y su Inhibición conduce a un incremento de la concentración de cAMP intracelular y de esta manera a la inhibición de activación celular (JE Souness y otros, Immunopharmacology 47:127-162, 2000).

El potencial antiinflamatorio de los inhibidores de PDE4 in vivo en varios modelos de animal ha sido descrito (MM Telxeira, TIPS 18: 164-170, 1997). Para la investigación de inhibición de PDE4 a nivel

celular (in vitro), se puede medir una gran variedad de respuesta pro-inflamatorias. Los ejemplos son la producción de su peróxido de granulocitos neutrofilicos (C Schudt y otros, Arch Pharmacol 344: 682-690) o eosinofilicos (A Hatzeimann y otros, Brit J. Pharmacol 114:821-831, 1995), los cuales pueden ser medidos como quimioluminiscencia mejorada por luminol, o la síntesis de factor-alfa de necrosis tumoral en monocitos, macrófagos o células dendríticas (Gantner y otros, Brit J. Pharmacol 121:221-231, 1997, y Pulmonary Pharmacol Therap 12:337-386, 1999). Además, el potencial inmunomodulador de los inhibidores PDE4 es evidente a partir de la inhibición de síntesis y proliferación de citosina de tipo respuestas de célula T (DM Essayan, Bio-chem Pharmacol 57:965-973, 1999). Las sustancias que inhiben la secreción de los mediadores pro-inflamatorios antes mencionados son aquellas que inhiben PDE4. La inhibición de PDE4 a través de los compuestos de acuerdo con la invención de esta manera es un indicador central para la supresión de procedimientos inflamatorios.

Método para medir la inhibición de la actividad de PDE4

La actividad de PDE4 se determinó como se describe por Thompson y otros (Adv Cycl Nucl Res 10:69-92, 1979), con algunas modificaciones (Bauer and Schwabe, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 311: 193-198, 1980). A un volumen de ensayo final de 200 µl (placas de microtitulación de 96 cavidades), la mezcla del ensayo contuvo 20 mM de Tris (pH 7.4), 5 mM de MgCl₂, 0.5 µM de

cAMP, [^3H]cAMP (aproximadamente 30,000 cpm/ensayo), el compuesto de prueba y una alícuota de citosol de neutrófilos humanos que principalmente contiene actividad de PDE4 como se describe por Schudt y otros (Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 344:682-690, 1991); el Inhibidor específico de PDE3, motapizona (1 μM) se inoculó para suprimir la actividad de PED3 originándose de plaquetas contaminadas. Se prepararon diluciones en serie de los compuestos en DMSO y además se diluyen 1:100 (v/v) en los ensayos para obtener las concentraciones finales deseadas de los inhibidores a una concentración de DMSO de 1% (v/v), que por si misma sólo afectó ligeramente la actividad de PDE4.

Después de una pre-incubación durante 5 minutos a 37°C, la reacción se inició a través de la adición del sustrato (cAMP) y los ensayos se incubaron durante 15 minutos más a 37°C. Se agregaron 50 μl de 0.2 N de clorhidrato para detener la reacción y los ensayos se dejaron sobre hielo durante aproximadamente 10 minutos. Después de la incubación con 25 μg de 5'-nucleotidasa (veneno de víbora de crótalo) durante 10 minutos a 37°C, los ensayos fueron cargados en QAE Sephadex A-25 (1 ml de volumen de lecho). Las columnas fueron eluidas con 2 ml de 30 mM de formiato de amonio (pH 6.0) y el producto eluido se contó para radio actividad. Los resultados se corrigieron para valores en blanco (medidos en presencia de proteína desnaturizada), los cuales estuvieron por abajo del 5% de la radioactividad total. La cantidad de nucleótidos cíclicos hidrolizados no excedió a 30% de la concentración de

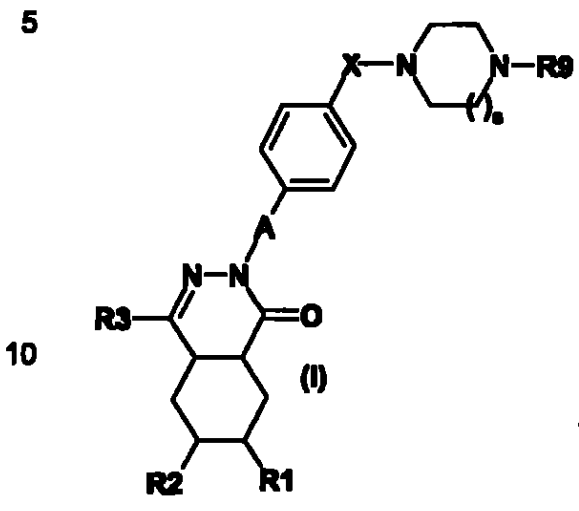
substrato original. Los valores de IC_{50} para los compuestos de acuerdo con la invención para la inhibición de la actividad de PDE4 se determinaron a partir de las curvas de concentración-inhibición a través de regresión no lineal.

- 5 Para los siguientes compuestos, se determinaron valores Inhibidores [medidos como $-\log IC_{50}$ (mol/l)] mayores que 9. Los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

Compuestos 8-15 y 18-29.

REIVINDICACIONES

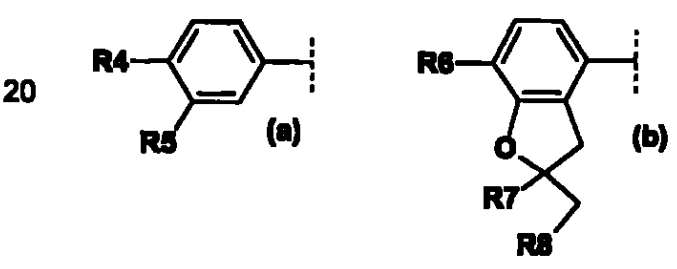
1.- Compuestos de la fórmula I:



en donde:

15 R1 y R2 ambos son hidrógenos o juntos forman un enlace adicional,

R3 representa un derivado de benceno de la fórmula (a) o (b):



en donde:

25 R4 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono que está completa predominantemente substituido

por flúor,

R5 es alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilmetoxi de 3 a 7 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, el cual está completa o
5 predominantemente substituido por flúor,

R6 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 5 átomos de carbono, cicloalquilmetoxi de 3 a 5 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, el cual está completa o predominantemente substituido por flúor,

10 R7 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

R8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

o en donde:

R7 y R8 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo hidrocarburo de
15 5, 6, o 7 miembros espiro-enlazado, opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre,

A es un enlace o metileno ($-\text{CH}_2-$),

R9 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{12}$, arillo, hetarillo, fenilprop-1-en-3-ilo o 1-metil-piperidin-4-ilo,

20 R10 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{OR}_{13}$, furanilo, indolilo, fenilo, pirdilo, fenilo substituido por R16 y/o R17, o pirdilo substituido por R18 y/o R19,

R11 es $-\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{15}$,

R12 es $-\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{15}$, tetrahidrofuranilo o piridinilo,

25 R13 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R14 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilmetilo de 3 a 7 átomos de carbono,

R15 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, 5 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilmetilo de 3 a 7 átomos de carbono,

o R14 y R15 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo 4-morfolino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o 1-hexahidroazepinilo,

10 arilo es fenilo, piridilo, pirimidinilo, fenilo sustituido por R16 y/o R17, piridilo sustituido por R18 y/o R19,

R16 es halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

R17 es halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

15 R18 es halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

R19 es halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

20 Hetarilo es indol-4-ilo, 2-metil-quinolin-4-ilo, 5-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridazin-4-ilo, 3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo o 3-otolil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo,

n es un entero de 1 a 4,

m es un entero de 1 a 4,

s es un entero de 1 a 2,

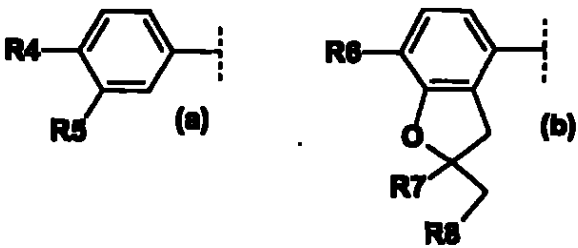
X es $-C(O)-$ o $-S(O)_2$,

25 y las sales de estos compuestos.

2.- Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R1 y R2 ambos son hidrógeno o juntos forman un enlace adicional,

5 R3 representa un derivado de benceno de la fórmula (a) o (b):



10

en donde:

R4 es alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono que está completa o predominantemente
15 substituido por flúor,

R5 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

R6 es alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono que está completa o predominantemente
substituido por flúor,

20 R7 es metilo, y

R8 es hidrógeno,

o en donde:

R7 y R8 en conjunto y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo ciclopentano, ciclohexano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano espiro-enlazado,
25

A es un enlace o metileno ($-\text{CH}_2-$),

R9 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{12}$, arilo, hetarilo, fenilprop-1-en-3-ilo o 1-metil-piperidin-4-ilo,

R10 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{OR}_{13}$,
5 furanilo, indolilo, piridilo, piridilo sustituido por R18 y/o R19,

R11 es $-\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{15}$,

R12 es $-\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{15}$, tetrahydrofuranilo o piridinilo,

R13 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R14 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
10 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilmétilo de 3 a 7 átomos de carbono,

R15 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilmétilo de 3 a 7 átomos de carbono,

15 o R14 y R15 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo 4-morfolino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o 1-hexahidroazepinilo,

arilo es fenilo, piridilo, pirimidinilo, fenilo sustituido por R16 y/o R17, piridilo sustituido por R18 y/o R19,

20 R16 es halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

R17 es halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R18 es halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

25 R19 es halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

Hetarilo es indol-4-ilo, 2-metil-quinolin-4-ilo, 5-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridazin-4-ilo, 3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo o 3-otolil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo,

n es un entero de 1 a 4,

5 m es un entero de 1 a 4,

s es 1,

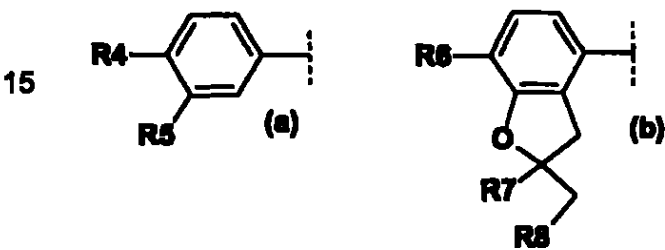
X es -C(O)- o -S(O)₂,

y las sales de estos compuestos.

3.- Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la
10 reivindicación 1, en donde:

R1 y R2 juntos forman un enlace adicional,

R3 representa un derivado benceno de la fórmula (a) o (b):



en donde:

20 R4 es metoxi o etoxi,

R5 es metoxi o etoxi,

R6 es metoxi,

R7 es metilo, y

R8 es hidrógeno,

25 o en donde:

R7 y R8 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo ciclopentano o ciclohexano,

A es un enlace o metileno (-CH₂-),

5 R9 es fenilo, pirid-2-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-2-il, 3-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, di-metilaminocarbonilmetilo, furan-2-il-metanoilo, formilo, etoxycarbonilo, 5-nitropiridin-2-ilo, 3,5-dicloropiridin-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 3-(morfolin-4-il)propilo, 2-morfolin-4-il-2-oxo-etilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilo, 1H-indol-4-ilo,
10 tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, piridin-4-ilmetilo, 2-metil-quinolin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 5-trifluorometil-piridin-2-ilo, 5-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridazin-4-ilo, 3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-o-tolil-1,2,4-tiadiazol-5-il o (E)-3-fenilalilo,

s es 1,

15 X es -C(O)- o -S(O)₂-,

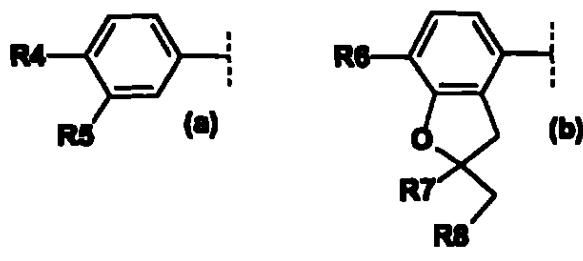
y las sales de estos compuestos.

4.- Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R1 y R2 juntos forman un enlace adicional,

20 R3 representa un derivado de benceno de la fórmula (a) o (b)

25



en donde:

R4 es metoxi o etoxi,

R5 es metoxi o etoxi,

R6 es metoxi,

5 R7 es metilo, y

R8 es hidrógeno,

A es un enlace,

R9 es fenilo, pirid-2-ilo, pirid-4-ilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, di-metilaminocarbonilmetilo, furan-2-il-metanoilo,
10 formilo, etoxycarbonilo, 5-nitropiridin-2-ilo, 3,5-dicloropiridin-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 3-(morfolin-4-il)propilo, 2-morfolin-4-il-2-oxo-etilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilo, 1H-indol-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, piridin-4-ilmetilo, 2-metil-quinolin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 5-trifluorometil-piridin-2-ilo, 5-cloro-6-
15 oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridazin-4-ilo, 3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-o-tolil-1,2,4-tiadiazol-5-il o (E)-3-fenilalilo,

s es 1,

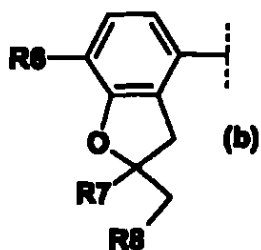
X es -C(O)-,

y las sales de estos compuestos.

20 5.- Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R1 y R2 juntos forman un enlace adicional,

R3 representa un derivado de benceno de la fórmula (b):



5

en donde:

R6 es metoxi,

R7 es metilo, y

R8 es hidrógeno,

10

A es metileno (-CH₂-),

R9 es pirimidin-2-ilo, 3-dimetilaminopropilo o 2-(morfolin-4-il)etilo,

s es 1,

X es -C(O)-,

15

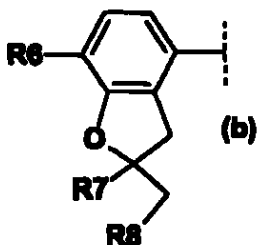
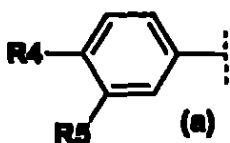
y las sales de estos compuestos.

6.- Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R1 y R2 ambos son hidrógeno o juntos forman un enlace adicional,

20

R3 representa un derivado benceno de la fórmula (a) o (b):



25

en donde:

R4 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono que está completa o predominantemente substituido por flúor,

5 R5 es alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilmetoxi de 3 a 7 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, el cual está completa o predominantemente substituido por flúor,

10 R6 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 5 átomos de carbono, cicloalquilmetoxi de 3 a 5 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, el cual está completa o predominantemente substituido por flúor,

R7 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

R8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

15 o en donde:

R7 y R8 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo hidrocarburo de 5, 6, o 7 miembros espiro-enlazado, opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre,

20 A es un enlace,

R9 es $-C(O)R_{10}$, $-(CH_2)_m-C(O)R_{11}$, $-(CH_2)_nR_{12}$, arilo, hetarilo, fenilprop-1-en-3-ilo o 1-metil-piperidin-4-ilo,

R10 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-OR_{13}$, furanilo, indolilo, fenilo, piridilo, fenilo substituido por R16 y/o R17,
25 o piridilo substituido por R18 y/o R19,

R11 es -N(R14)R15,

R12 es -N(R14)R15, tetrahidrofuranilo o piridinilo,

R13 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R14 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
5 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilmetilo de 3 a 7 átomos de carbono,

R15 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilmetilo de 3 a 7 átomos de carbono,

10 o R 14 y R15 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo 4-morfolino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o 1-hexahidroazepinilo,

arilo es fenilo, piridilo, pirimidinilo, fenilo sustituido por R16 y/o R17, piridilo sustituido por R18 y/o R19,

15 R16 es halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

R17 es halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R18 es halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

20 R19 es halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

Hetarilo es indol-4-ilo, 2-metil-quinolin-4-ilo, 5-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridazin-4-ilo, o 3-fenil-1,2,4-triazol-5-ilo,

n es un entero de 1 a 4,

m es un entero de 1 a 4,

25 s es un entero de 1 a 2,

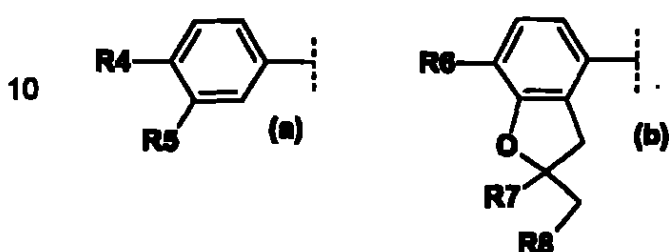
X es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2$,

y las sales de estos compuestos.

7.- Los compuestos de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

5 R1 y R2 ambos son hidrógeno o en conjunto forman un enlace adicional,

R3 representa un derivado de benceno de la fórmula (a) o (b):



en donde:

15 R4 es alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono que está completa o predominantemente sustituido por flúor,

R5 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

20 R6 es alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono que está completa o predominantemente sustituido por flúor,

R7 es metilo, y

R8 es hidrógeno,

o en donde:

25 R7 y R8 en conjunto y con la inclusión de los dos átomos de

carbano, a los cuales están unidos, forman un anillo ciclopentano, ciclohexano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano espiro-enlazado,

A es un enlace,

R9 es $-C(O)R_{10}$, $-(CH_2)_m-C(O)R_{11}$, $-(CH_2)_nR_{12}$, arilo, hetarilo,
5 fenilprop-1-en-3-ilo o 1-metil-piperidin-4-ilo,

R10 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-OR_{13}$, furanilo, indolilo, piridilo, o piridilo sustituido por R18 y/o R19,

R11 es $-N(R_{14})R_{15}$,

R12 es $-N(R_{14})R_{15}$, tetrahidrofuranilo o piridinilo,

10 R13 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R14 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilmetilo de 3 a 7 átomos de carbono,

R15 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
15 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilmetilo de 3 a 7 átomos de carbono,

o R14 y R15 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo 4-morfolino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o 1-hexahidroazepinilo,

20 arilo es fenilo, piridilo, pirimidinilo, fenilo sustituido por R16 y/o R17, piridilo sustituido por R18 y/o R19,

R16 es halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

R17 es halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

25 R18 es halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

trifluorometilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

R19 es halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

Hetarilo es indol-4-ilo, 2-metil-quinolin-4-ilo, 5-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridazin-4-ilo, o 3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo,

5 n es un entero de 1 a 4,

m es un entero de 1 a 4,

s es 1,

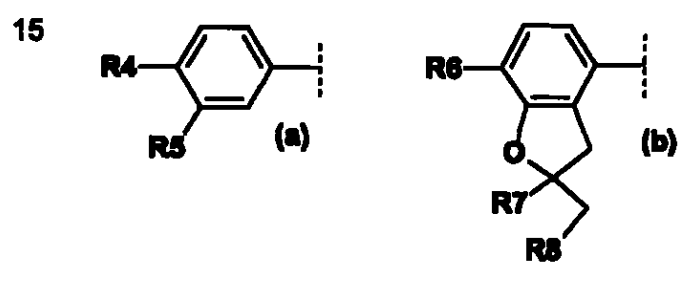
X es -C(O)- o -S(O)₂,

y las sales de estos compuestos.

10 8.- Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R1 y R2 juntos forman un enlace adicional,

R3 representa un derivado de benceno de la fórmula (a) o (b):



en donde:

20 R4 es metoxi o etoxi,

R5 es metoxi o etoxi,

R6 es metoxi,

R7 es metilo, y

R8 es hidrógeno,

25 o en donde:

R7 y R8 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo ciclopentano o ciclohexano,

A es un enlace,

5 R9 es fenilo, pirid-2-ilo, dimetilaminopropilo, dimetilaminoetilo, furan-2-il-metanoilo, formilo, etoxycarbonilo, 5-nitropiridin-2-ilo, 3,5-dicloropiridin-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 3-(morfolin-4-il)propilo, indol-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, piridin-4-ilmetilo, 2-metil-quinolin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 5-trifluorometil-
10 piridin-2-ilo, 5-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridazin-4-ilo, 3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, o fenilprop-1-en-3-ilo,

s es 1,

X es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$,

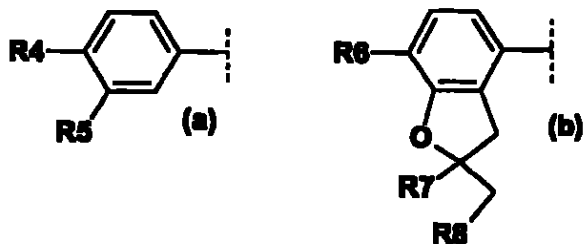
y las sales de estos compuestos.

15 9.- Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R1 y R2 en conjunto forman un enlace adicional,

R3 representa un derivado de benceno de la fórmula (a) o (b):

20



en donde:

25

R4 es metoxi o etoxi,

R5 es metoxi o etoxi,

R6 es metoxi,

R7 es metilo, y

R8 es hidrógeno,

5 A es un enlace,

R9 es fenilo, pirid-2-ilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, furan-2-il-metanoilo, formilo, etoxycarbonilo, 5-nitropiridin-2-ilo, 3,5-dicloropiridin-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 5-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridazin-4-ilo, 3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, o fenilprop-1-en-10 3-ilo,

s es 1,

X es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$,

y las sales de estos compuestos.

10.- Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con cualquiera
15 de las reivindicaciones 1 a 9, en donde los átomos de hidrógeno en las posiciones 4a y 8a son de configuración cis.

11.- Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la configuración absoluta (de
acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog) es S en la posición
20 4a y R en la posición 8a.

12.- Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedades.

13.- Medicamentos que contienen uno o más compuestos de la
fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, junto con los auxiliares
25 y/o materiales portadores farmacéuticos usuales.

14.- El uso de compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de medicamentos para el tratamiento de trastornos de vías respiratorias.

5

10

RESUMEN

Los compuestos de la fórmula I, en donde R1, R2, R3, A, X, s y R9 tienen los significados proporcionados en la descripción, son
5 inhibidores novedosos y efectivos de PDE4.

Radicación : 0094856 00000000
Fecha (HR): 2003-10-24 14:18:54
Trámite : 011 DCI-PATENT 379 FROM NRCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha:

Folios 99, hasta 102 y 103
Extracto Publicación



104
99

92

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
ALTANA PHARMA AG

Oficio N° 11178

ASUNTO:	Radicación N°	03-84856
	Solicitud internacional	PCT/EP02/04494-
	Fecha inicio fase nacional	25/11/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

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

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

19 DIC. 2003


19/12/13