



No. 11-098671-00000-0000

Fecha: 2011-08-04 15:33:18

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 101

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE Nº _____

54. TÍTULO (1-FENIL-2-PIRIDIN-4-IL)ETIL ESTERES DEL ACIDO
BENZOICO COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 213/61

71. SOLICITANTE CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

DOMICILIO Parma, Italia.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 11-098671- -00000-0000

Fecha: 2011-08-04 15:33:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEI/II Eve: 379 FASENACIONAL/II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. Dirección: Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italia. Nacionalidad o domicilio: Parma, Italia. Lugar de Constitución: Italia. Teléfono: Fax: E-mail	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número <u>41.654.882</u> TP <u>20824 CSJ</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER HOJA ANEXA Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/000676 Fecha 04 de febrero de 2010
Publicación Internacional No. WO 2010/089107 A1 Fecha 12 de agosto de 2010

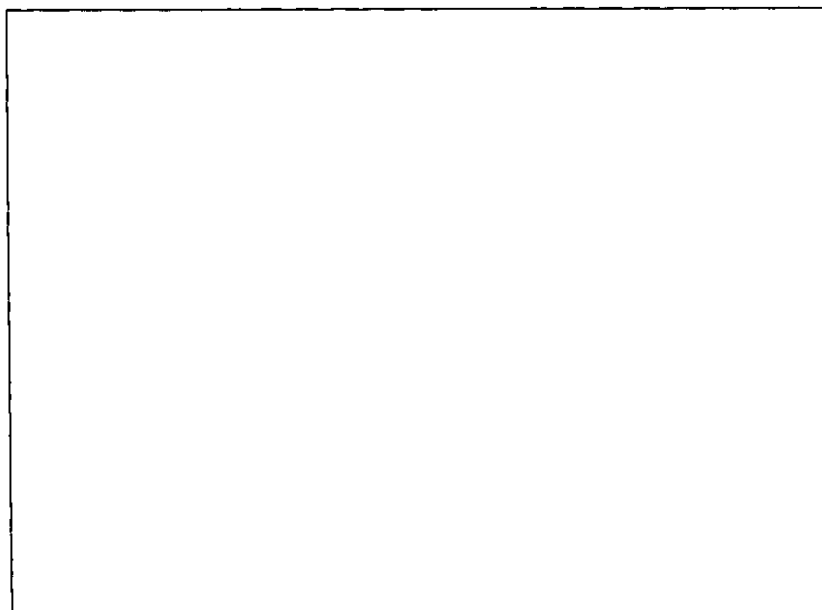
6 TÍTULO (54) (1-FENIL-2-PIRIDIN-4-IL)ETIL ESTERES DEL ACIDO BENZOICO COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 213/61

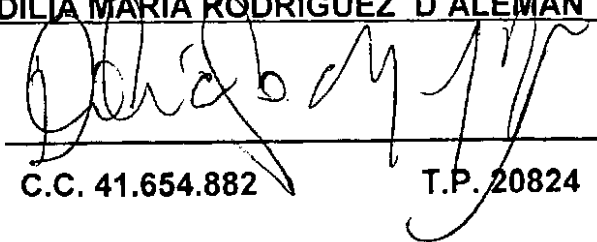
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Europa</u>	(32) Fecha <u>06 de febrero de 2009</u>	(31) Número de Solicitud <u>09001660.1</u>
--	--------------------------------------	--	---

9 Comprobante de pago No. 11-68284 // 11-68376 //11-65297 //11-68549
Fecha 14 de julio de 2011 // 06 de julio de 2011.

- ☐ 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 : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXO
INVENTORES

- 1.) **AMARI, Gabriele**
(Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italia);
- 2.) **ARMANI, Elisabetta**
(Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italia)
- 3.) **DELCANALE, Maurizio**
(Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italia).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068284

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-098671- -00000-0000

Fecha: 2011-08-04 15:33:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Follos: 101

3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:44

P-2022

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068376

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200.000.00	200.000.00
				\$200.000.00

SON: **DOSCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-098671- -00000-0000

Fecha: 2011-08-04 15:33:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:49

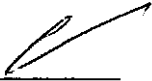
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0065297
		Bogotá D.C., Julio 06 de 2011 - 12:44:22

RECIBIDO DE : CLARKE MODET		NI 830.008.643			
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	65274	06/07/2011		507.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	15.000.00	15.000.00
				\$15.000.00

SON: **QUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-098671- -00000-0000
Fecha: 2011-08-04 15:33:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068549

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MÓDET

NI 830.008.643

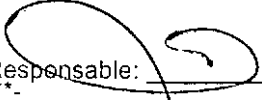
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-098671- -00000-0000

Fecha: 2011-08-04 15:33:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:57

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
ITALIA

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

VIA PALERMO, 26/A, Parma, Italia

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 6) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 7) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

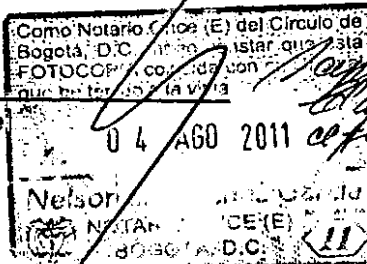
Dado y firmado en Parma, Italia

a los 31 días del mes de enero 2000 de

Dilia Rodriguez D'Alaman
C.C. 41.654.882 Bp
tp. 20824

Perici

Firma / signature



POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of CHIESI FARMACEUTICI S.p

an organization existing under the laws of Italy

and in present execution of its business activity, domiciled at

Via Palermo, 26/A - PARMA, Italy

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models, Designs, vegetal varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, extensions, assignments, changes of name and/or domicile; agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtention or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ Mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 6) To ratify or not the officious agency.
- 7) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Parma (Italy)

on this 31st day of January of 2000

7

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, Mexico y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____ está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 31st day of January 2000
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PAOLO CHIESI
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled
in Parma, Via Palermo n. 26

set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Vice President
of the juridical person Administrator

4. The mentioned juridical person with place of business in Parma, Via Palermo n. 26

is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purposes were exhibited to me.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____, 2000
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. J. Sánchez García
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

**PROCURA DELLA REPUBBLICA
PRESSO IL TRIBUNALE
PARMA**

APOSTILLE
(Convenzione dell' Aja del 05/10/61)

1. PAESE : ITALIA
Il presente atto pubblico,
2. E' stato trascritto da Gius. Aluani
agente in qualità di Notaio

4. e segnato dal notaio con il timbro di :
Gius. Aluani Giorgio Notarini
ATTESTATO Parma

5. a PARMA 6. il 15 FEB. 2000
7. del Procuratore della Repubblica presso il Tribunale di Parma
8. sotto il n. 88/2000 Registro Apostille
9. contrassegnato dal numero della Segreteria presso il Tribunale di Parma.

10. firma

IL PROCURATORE della REPUBBLICA
(Dott. GIOVANNI PANEBIANCO)



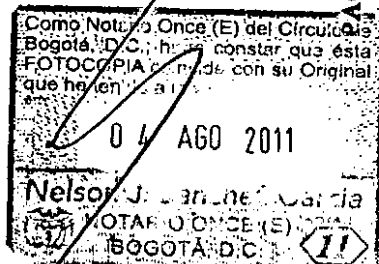
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN
MARZO 01 2000 N. 374

El suscrito, CONSUL GENAL CERTIFICA
que DR. GIOVANNI PANEBIANCO que autoriza
el presente documento, ejerce legalmente,
en la fecha de la presente, las funciones
de PROCURADOR REPUBLICA
EN PARMA

y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa en sus
actos oficiales.

El Consul no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.

Fernando Alzate Donoso
Cónsul General de Colombia



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE 0777
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO 08465

8

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

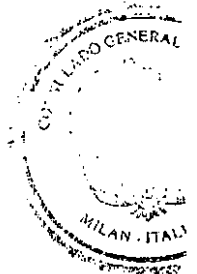
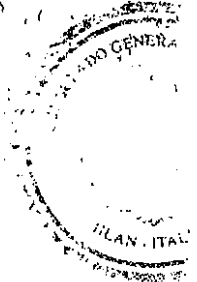
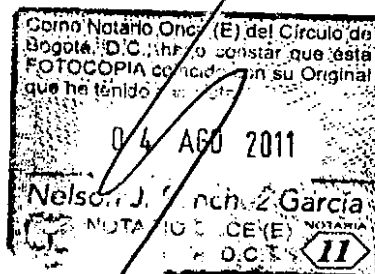
2000 MAR 19 P 12:29

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

028688

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(Expedida de conformidad con el Artículo 480 del Código del Comercio de la República de Colombia).

El suscrito CONSUL GENERAL de la REPUBLICA DE COLOMBIA en MILAN, ITALIA, con base en los documentos exhibidos por - el interesado y depositados en el archivo de esta sede, a saber:

Certificado N° VIS/47357/2000/CMI1679 de fecha 29 de febrero del 2000 expedido por la CAMARA DE COMERCIO DE MILAN

CERTIFICA que la compañía: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.,
con sede en PARMA, Italia, Via Palermo 26/A CAP 43100
con sede en PARMA, Italia, Via Palermo 26/A CAP 43100

es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de - Italia y cumple su objeto conforme a las mismas; Que el - Señor PAOLO CHIESI -----

quien en su carácter de CONSEJERO DELEGADO -----

de la citada compañía confiere el poder precedente y cuya firma fué autenticada ante el Notario GIULIO ALMANZI,
----- de la ciudad de PARMA (ITALIA)

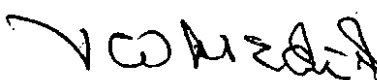
de este país.

El Cònsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

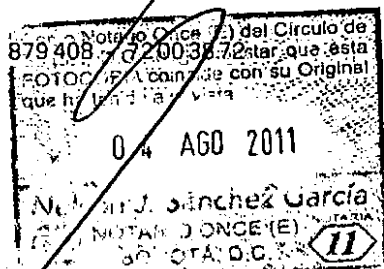
Se expide esta certificación a solicitud del interesado en la ciudad de Milán, Italia, en fecha: 02 de marzo de
----- del año 200 .

DERECHOS FONDO ROTATORIO US\$ 100,00

DERECHOS PARA LA NACION US\$ 7,00


Fernando Alzate Donoso
Cónsul General de Colombia

FORO BUONAPARTE, 12 - 20121 MILANO - TEL. 879 408



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER
OTORGADO POR CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. UNA SOCIEDAD
ORGANIZADA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE
ITALIA DOMICILIADA EN VIA PALERMO, 26/A - PARMA, ITALIA
A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA
LUCIA CARO RAMIREZ.

OTORGADO Y FIRMADO EN PARMA, ITALIA, ESTE DIA 31 DE
ENERO DE 2000

FIRMADO: ILEGIBLE.

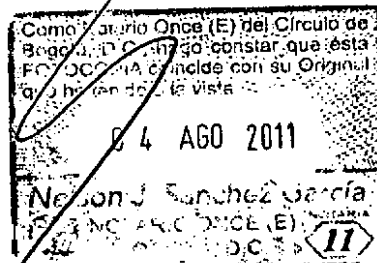
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDADES)

PODERES OTORGADOS EN: EL SALVADOR, ESTADOS UNIDOS,
MEXICO Y VENEZUELA.

A los 31 días de Enero de 2000 el Notario que suscribe
DA FE que:

1. PAOLO CHIESI mayor de edad y domiciliado en Parma,
vía Palermo n, 26, firmó de su puño y letra el
documento que antecede.
2. Conoce al otorgante y que este está legalmente
capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en
su carácter de Vicepresidente, administrador de la
persona jurídica _____.

[Handwritten signature]



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

4. La citada persona jurídica con sede en Parma, Via Palermo n. 26, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que ésta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5 me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

FIRMADO: GIULIO ALMANSI, NOTARIO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE PARMA

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 05/10/61

1. PAIS: ITALIA

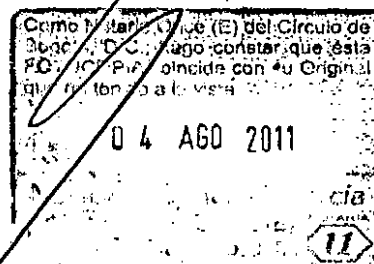
EL PRESENTE ACTO PUBLICO

2. EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO HAY SIDO FIRMADO
POR: GIULIO ALMANSI

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO

Handwritten signature

2



11

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

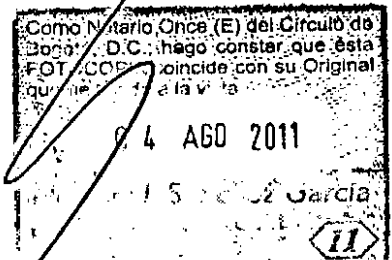
4. LLEVA EL SELLO DE GIULIO ALMANSI FU GIORGIO,
NOTARIO DE PARMA
5. CERTIFICADO EN PARMA
6. EL 15 DE FEBRERO DE 2000
7. POR EL PROCURADOR DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE
PARMA
8. BAJO EL NO 88/2000
9. SELLO: DE LA PROCURADURÍA - TRIBUNAL DE PARMA
10. FIRMADO: GIOVANNI PANEBIANCO. HAY SELLO DE LA
PROCURADURÍA DE LA REPÚBLICA.

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA QUE PRECEDE EFECTUADA
POR EL CONSULADO DE COLOMBIA EN MILÁN BAJO EL NO. 374 Y
AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNSUL EFECTUADA POR EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTA FE DE
BOGOTA BAJO EL NO. 028688 DEL 10 DE MARZO DE 2000.-

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

De la

032682

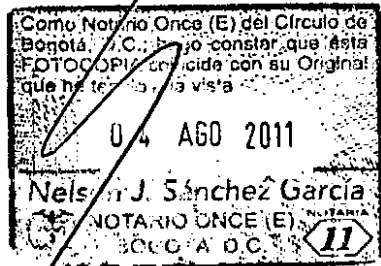
Una

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 15:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

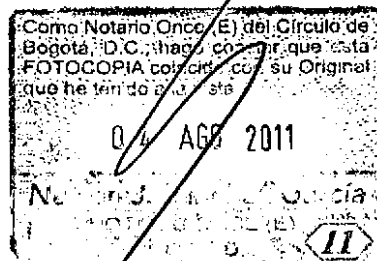
SIGUE CERTIFICACIÓN EN ESPAÑOL EXPEDIDA POR EL
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN BAJO EL NO. 172
SOBRE LA EXISTENCIA LEGAL DE CHIESI FARMACETICIS S.p.A.
Y DEL CARGO DEL SEÑOR PAOLO CHIESI.

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNSUL EFECTUADA
POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTAFE
DE BOGOTA, BAJO EL NO. 028689 DEL 10 DE MARZO DE 2000.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



13

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Signature]
032683
[Signature]

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 P 12:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

Como Notario Once (E) del Circuito de
Bogotá, D.C. hago constar que esta
FOTOCOPIA coincide con su Original
que he tenido a la vista

04 AGO 2011

Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTÁ, D.C.

[Signature]

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4). Más particularmente, la invención se relaciona con los derivados de -fenil-2-piridinil alquilo alcoholes, métodos para preparar tales compuestos, composiciones que los comprenden, combinaciones y usos terapéuticos de los mismos (I) en donde n es 0 o 1; R1 y R2 pueden ser iguales o diferentes, y son seleccionados del grupo que consiste de: - alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, OR₃ en donde R₃ es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente substituido por uno o más grupos cicloalquilo C₃-C₇; y - HNSO₂R₄ en donde R₄ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno o con un grupo C₁-C₄, en donde por lo menos uno de R1 y R2 es HNSO₂R₄. Las otras variables son como se definió en las reivindicaciones.

**(1-FENIL-2-PIRIDIN-4-IL)ETIL ESTERES DEL ACIDO BENZOICO COMO
INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA**

Campo de la Invención

5 La presente invención se relaciona con inhibidores de la
enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4). Más particularmente, la
invención se relaciona con los derivados de 1-fenil-2-
piridinil alquilo alcohol, con procesos para la preparación de
los mismos, las composiciones que los comprenden,
10 combinaciones y usos terapéuticos de los mismos.

Antecedentes de la Invención

La obstrucción de las vías aéreas caracteriza un número
de enfermedades respiratorias severas incluyendo asma y
enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas
15 en inglés). Los eventos que conducen a la obstrucción de las
vías aéreas incluyen el edema de las paredes de las vías
aéreas, producción incrementada de mucosa e inflamación.

Los fármacos para tratar enfermedades respiratorias tales
como asma y COPD actualmente se administran a través de
20 inhalación. Una de las ventajas de la ruta inhalatoria por
encima de la sistémica es la posibilidad de suministrar el
fármaco directamente en el sitio de acción, evitando cualquier
efecto secundario sistémico, así proporcionar una respuesta
clínica más rápida y un porcentaje terapéutico más alto.

25 Los corticoesteroides inhalados son la terapia de

mantenimiento actual preferida para el asma y junto con los agonistas β_2 broncodilatadores para el alivio de síntomas agudos, forman el sostén principal de las terapias actuales para la enfermedad. El manejo actual de COPD es en gran parte
5 sintomático por medio de una terapia de broncodilatación con anticolinérgicos inhalados y agonistas de adrenoreceptores β_2 inhalados. Sin embargo, los corticoesteroides no reducen la respuesta inflamatoria en COPD como lo hacen con el asma.

Otra clase de agentes terapéuticos los cuales se encuentran bajo
10 investigación con respecto a sus efectos antiinflamatorios para el tratamiento de enfermedades respiratorias inflamatorias tales como asma y COPD, es representada por los inhibidores de las enzimas de fosfodiesterasa (PDEs, por sus siglas en inglés), particularmente de la fosfodiesterasa tipo 4 (en adelante
15 referida como PDE4).

Se han descrito diferentes compuestos que actúan como inhibidores de PDE4. Sin embargo, la utilidad de varios inhibidores PDE4 de la primera generación tales como rolipram y Piclamilast ha sido limitada debido a sus indeseables
20 efectos secundarios tales como náusea, secreción ácida gástrica y emesis debido a su acción sobre la PDE4 en el sistema nervioso central y debido a la acción sobre la PDE4 en las células parietales en el intestino.

La causa de los efectos secundarios dichos se ha
25 investigado extensamente.

Se ha encontrado que la PDE4 existe en dos formas distintas que representan conformaciones diferentes, que fueron designadas como un sitio de enlace de alta afinidad a rolipram o HPDE4, especialmente presente en el sistema nervioso central y en células parietales, y sitio de enlace de baja afinidad a rolipram o LPDE4 (Jacobitz, S et al Mol. Pharmacol, 1996, 50, 891-899), el cual se encuentra en las células inmunes e inflamatorias. Mientras que ambas formas parecen exhibir una actividad catalítica, difieren con respecto a su sensibilidad a los inhibidores. Particularmente, los compuestos con más alta afinidad para LPDE4 parecen menos propensos a inducir efectos secundarios tales como náusea, emesis y secreción gástrica incrementada.

El esfuerzo por una LPDE4 dirigido han dado como resultado una ligera mejora en la selectividad en los inhibidores de PDE4 de segunda generación tal como cilomilast y roflumilast. Sin embargo, aun estos compuestos no proporcionan una buena selectividad hacia la LPDE4.

Los compuestos con actividad de inhibición selectiva a LPDE4 se describen en WO2009/018909.

Los alcoholes de 1-fenil-2-piridinil alquilenos y su uso como inhibidores de PDE4 también se describen en WO 2008/006509.

La presente invención proporciona un grupo de potentes inhibidores de PDE4 nuevos que tienen una excelente selectividad a la LPDE4.

17

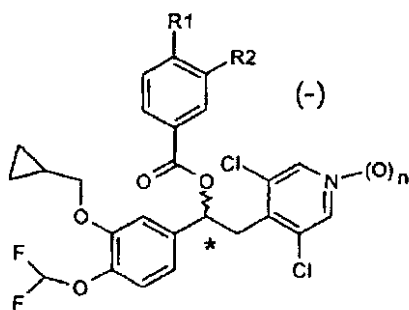
Sorpresivamente, se ha descubierto que la presencia de sustituyentes de sulfonamidas en el residuo de benzoato mejora la potencia notablemente.

Más aun, sorpresivamente se ha descubierto que los derivados de sulfonilamida de la invención, los cuales son (-) enantiómeros (ver el átomo de carbono marcado con un asterisco adelante) es más potente que los (+) enantiómeros y racematos correspondientes.

Ahora se ha descubierto que un efecto terapéutico benéfico inesperado, particularmente un efecto sinérgico, es obtenido en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio cuando los compuestos de la invención se utilizan en combinación con un agonista β_2 de actuación de largo plazo.

Sumario de la Invención

La invención está dirigida a compuestos de la fórmula general (I) como (-) enantiómeros, que actúan como inhibidores de la enzima de fosfodiesterasa 4 (PDE4), a procesos para la preparación de los mismos, composiciones que los comprenden y aplicaciones terapéuticas de los mismos



(I)

25

en donde:

n es 0 o 1;

R1 y R2 pueden ser iguales o diferentes, y son seleccionados del grupo que consiste de:

5 - alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente substituido por uno o más átomos de halógeno;

 - OR3 en donde R3 es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno o grupos cicloalquilo C₃-C₇; y

10 - HNSO₂R4 en donde R4 es un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno,

en donde por lo menos uno de R1 y R2 es HNSO₂R4.

La invención también comprende hidratos, solvatos, complejos de adición, sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo sales de sodio, potasio y lisina.

La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo a lo reportado en el esquema de reacción 1, el cual comprende reaccionar el aldehído (1) con metildicloropiridina (2) para obtener el alcohol racémico (3). Este último entonces se condensa con un ácido quirál tal como (S)-naproxeno o ácido (S)-acetilmandélico para obtener una mezcla diaestereomérica (10) o (5), respectivamente, de acuerdo con las rutas 1 o 2

del esquema de reacción 1. La separación en los diaestereoisómeros respectivamente (11) y (13) o (6) y (8) es llevada a cabo por cromatografía, cristalización u otros métodos suficientemente conocidos, dando después la división,
5 de alcoholes enantioméricos respectivamente (-) (12) y (+) (14) o (+) (7) y (-) (9). Finalmente, por la reacción con un ácido benzoico apropiado (15), enantiómeros (+) (14) o (+) (7) resultando en los compuestos de la fórmula general (I).

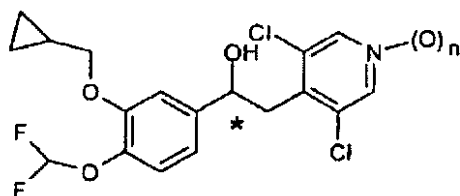
La presente invención también está dirigida a un proceso
10 para la preparación de compuestos de la fórmula (I) en donde n es 0 de acuerdo a lo reportado en el Esquema de reacción 1, el cual comprende la reacción de cualquier alcohol enantiomérico, por ejemplo (+) (14), con un ácido benzoico (15).

La presente invención también está dirigida a un proceso
15 para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) en donde n es 1 de acuerdo a lo reportado en el Esquema de reacción 1, el cual comprende la oxidación del alcohol enantiomérico (+) (14) por medio de un agente de oxidación tal como ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético o peróxido de
20 hidrógeno para obtener el enantiómero de alcohol (+) (7), el cual por la reacción con un ácido benzoico de la fórmula (15) proporciona compuestos de la fórmula (I) en donde n es 1.

La presente invención también se dirige a un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I) en donde n es 1
25 de acuerdo a lo reportado en el Esquema de reacción 1, el cual

comprende la oxidación de ésteres de la fórmula (I) en donde n es 0 por medio de un agente de oxidación tal como ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético o peróxido de hidrógeno.

La presente invención también se dirige a compuestos
5 intermediarios de la fórmula general (II)



(II)

10

en donde n es de acuerdo a lo definido anteriormente y el átomo de carbono representado con un asterisco abajo muestra una configuración (S).

La presente invención también proporciona composiciones
15 farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) y uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención en particular proporciona preparaciones farmacéuticas apropiadas para una administración
20 por inhalación.

La presente invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la fórmula (I) con un segundo componente seleccionado de las clases de agonistas β_2 , antagonistas M3 y corticoesteroides que actúan a largo plazo.

25 La presente invención también proporciona combinaciones

21

de un compuesto de la fórmula (I) con un agonista β_2 de actuación de largo plazo seleccionado del grupo que consiste de carmoterol, GSK-642444, indacaterol, milveterol, arformoterol, formoterol, salbutamol, formoterol, 5 levalbuterol, terbutalina, AZD-3199, BI-1744-CL, LAS-100977, bambuterol, isoproterenol, procaterol, clenbuterol, reproterol, fenoterol y ASF-1020.

La presente invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la fórmula (I) con un antagonista M3 10 seleccionado del grupo que consiste de aclidinio, tiotropio, ipratropio y oxitropio.

La presente invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la fórmula (I) con un corticoesteroide seleccionado del grupo que consiste de dexametasona, 15 fluticasona, furoato de fluticasona, prednisolona, betametasona, budesonida, mometasona, furoato de mometasona, acetonida de triamcinolona, ciclesonida, TPI 1020, beclometasona, dipropionato de beclometasona, prednisona, deflazacort, hidrocortisona, QAE-397 y flunisolida.

20 En una modalidad preferida, la presente invención proporciona combinaciones de un compuesto de la fórmula (I) con formoterol o carmoterol.

La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula (I) para su uso como un medicamento.

25 También se proporciona el uso de compuestos de la fórmula

(I) en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de cualquier enfermedad en donde está implicada la actividad de receptores de PDE4 y se desea la inhibición de la actividad del receptor de PDE4.

5 La presente invención también proporciona un método para la prevención o tratamiento de cualquier enfermedad en donde está implicada la actividad de receptores de PDE4 y se desea la inhibición de la actividad del receptor de PDE4, cuyo método comprende administrar a un paciente en necesidad del
10 mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

Los usos o métodos anteriores comprenden un compuesto de la fórmula (I) ya sea solo o combinado con otros ingredientes activos entre aquellos reportados anteriormente.

15 Las enfermedades anteriores en donde están implicadas la actividad de los receptores PDE4 y la inhibición de los receptores PDE4, comprenden las enfermedades del tracto respiratorio, caracterizadas por la obstrucción de las vías aéreas tales como asma y COPD.

20 Además, la invención también se dirige al uso de los compuestos de la fórmula (I) para la inhibición in vitro de la PDE4.

La invención también se dirige a un dispositivo el cual puede ser un inhalador de polvo seco, de una sola o de
25 múltiples dosis, un inhalador de dosis calibradas o un

23

nebulizador de niebla suave que comprende un compuesto de la fórmula (I).

La invención también se dirige a un kit que comprende las composiciones farmacéuticas de compuestos de la fórmula (I),
5 solas o en combinación con un ingrediente farmacéutico adicional, mezclado con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, y un dispositivo el cual puede ser un inhalador de polvo seco de una sola o múltiples dosis, un inhalador de dosis calibrada o un nebulizador de niebla
10 suave.

DEFINICIONES

El término "átomos de halógeno" como se utiliza aquí incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se utiliza aquí, la expresión "alquilo C_1-C_x lineal o ramificado" en donde x es un número entero mayor que 1, tal
15 como alquilo C_1-C_6 o C_1-C_4 , se refiere a grupos alquilo de cadena recta o ramificada en donde el número de átomos de carbono se encuentra en el intervalo 1 a x (por ejemplo, 1 a 6 o 1 a 4). Los ejemplos de grupos alquilo de esa manera pueden
20 incluir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, pentilo, hexilo y similares.

Opcionalmente en los grupos uno o más átomos de hidrógeno se pueden sustituir por átomos de halógeno, preferiblemente cloro o flúor.

25 Como se utiliza aquí, la expresión "cicloalquilo C_3-C_7 "

24

se refiere a grupos de hidrocarburo no aromáticos cíclicos que contienen de 3 a 7 átomos de carbono de anillo. Ejemplos de ellos pueden incluir así ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

5 A menos que se especifique de otra manera, cuando se hace referencia a compuestos quirales, un grado de pureza "substancialmente puro" aquí significa por lo menos mayor que aproximadamente 97% quiralmente puro, preferiblemente mayor que 97% y lo más preferiblemente
10 mayor que 99.9%.

Breve Descripción de la Figura

La figura 1 muestra la existencia de una acción sinérgica para una modalidad preferida de la presente invención.

OA = ovoalbúmina

15 C1 = 1-(3-ciclopropilometoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilometoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico

CARM=carmoterol

Descripción Detallada de la Invención

20 La invención se dirige a compuestos que actúan como inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4).

Los compuestos inhiben la conversión de nucleótidos cíclicos, particularmente monofosfato de adenosina cíclica (cAMP), en sus formas 5'-mononucleotido
25 inactivas.

En las vías aéreas, las respuestas fisiológicas a los niveles intracelulares elevados de nucleótidos cíclicos, particularmente del cAMP, conducen a la supresión de la actividad de células inmunes y pro-inflamatorias tales como
5 células mastoides, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos y neutrófilos, que resultan en una disminución de la liberación de mediadores inflamatorios los cuales incluyen las citocinas tales como IL-1, IL-3 y factor de necrosis tumoral - alfa (TNF- α). Éste también conduce a una
10 relajación de músculo liso de vías aéreas y una disminución en edema.

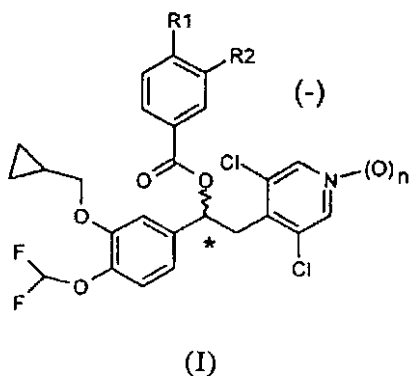
El sitio catalítico de la PDE4 ha sido identificado previamente: éste principalmente comprende una región hidrofóbica en la cual están presentes dos sub-
15 cavidades, por ejemplo S_0 y S_1 y una región hidrofílica que contiene iones de metal Zn^{2+} y Mg^{2+} , que a su vez comprende la sub-cavidad S_2 que se extiende alrededor de los iones de metal y una sub-cavidad S_3 que se ramifica en aproximadamente 90° desde la parte central de la
20 cavidad hidrofóbica.

La mayor parte de los compuestos conocidos se suministran con una fracción capaz interactuar con los sub-cavidades S_0 y S_1 de la región hidrofóbica tal como un grupo de catecol substituido y con otra fracción capaz
25 interactuar indirectamente con los iones de metal de la

sub-cavidad S_2 , por ejemplo un heterociclo tal como piridina o pirrolidona.

La presente invención está dirigida a compuestos que pueden mantener las interacciones con las sub-cavidades S_0 y S_1 por medio de la fracción de catecol substituido y la interacción con la región de iones de metal por medio de anillo de piridina como otros inhibidores de PDE4 conocidos, pero que difieren de los mismos, por la presencia de un grupo de ácido sulfonilamino-benzoico, lo cual les permite establecer una interacción adicional con la sub-cavidad S_3 .

En particular la presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo a lo definido anteriormente, incluyendo las sales inorgánicas y orgánicas, hidratos, solvatos o complejos de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos.



Los grupos preferidos de los compuestos de la fórmula (I) son aquellos en donde:

- R_1 es $HNSO_2R_4$, R_2 es OR_3 y n es 0;

22

- R1 es HNSO_2R_4 , R2 es OR3 y n es 1;
- R1 es HNSO_2R_4 , en donde R4 es metilo, R2 es OR3, en donde R3 es ciclopropilmetilo y n es 0;
- R1 es HNSO_2R_4 , en donde R4 es metilo, R2 es OR3, en donde R3 es ciclopropilmetilo y n es 1;
- R1 es el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, R2 es HNSO_2R_4 y n es 0;
- R1 es metilo, R2 es HNSO_2R_4 , en donde R4 es metilo y n es 0;
- R1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, R2 es HNSO_2R_4 y n es 1;
- R1 es metilo, R2 es HNSO_2R_4 , en donde R4 es metilo y n es 1;
- R2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, R1 es HNSO_2R_4 y n es 0;
- R2 es metilo, R1 es HNSO_2R_4 , en donde R4 es metilo y n es 0;
- R2 es el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, R1 es HNSO_2R_4 y n es 1;
- R2 es metilo, R1 es HNSO_2R_4 , en donde R4 es metilo y n es 1;
- R1 es OR3, R2 es HNSO_2R_4 y n es 0;
- R1 es OR3, R2 es HNSO_2R_4 y n es 1;
- R1 es OR3 en donde R3 es ciclopropilometilo, R2 es HNSO_2R_4 y R4 es metilo y n es 1;
- R1 es OR3, R2 es HNSO_2R_4 y n es 1;
- ambos R1 y R2 son HNSO_2R_4 y n es 0;
- ambos R1 y R2 son HNSO_2R_4 , en donde R4 es metilo y n es 0;
- ambos R1 y R2 son HNSO_2R_4 y n es 1;

- ambos R1 y R2 son HNSO_2R_4 , en donde R4 es metilo y n es 1.

Será evidente para las personas experimentadas en la técnica que los compuestos de la fórmula general (I) contienen por lo menos un centro asimétrico, representados en este momento por el átomo de carbono con un asterisco abajo, y por lo tanto existe como estereoisómeros ópticos.

La presente invención se dirige a los compuestos de la fórmula (I) los cuales son (-) enantiómeros con configuración (S) en el átomo de carbono representado con un asterisco abajo.

La presente invención también se dirige a los compuestos intermediarios de la fórmula (II) en donde el átomo de carbono representado con un asterisco abajo muestra una configuración (S).

Los compuestos de la fórmula (I) muestran una actividad inhibitoria in vitro hacia la enzima PDE4 en el intervalo de nM y están dotados con una actividad notable en los pulmones con una administración intratraqueal en un modelo animal de COPD.

También pueden exhibir niveles pulmonares sostenidos en los pulmones, que son imperceptibles en el plasma, lo cual es un índice de una acción sistémica corta.

De conformidad con las modalidades preferidas, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) reportados a continuación:

29

Compuesto	Nombre Químico
5 C1	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-3-Ciclopropilmetoxi-4- metanosulfonilamino-benzoico
C2	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-3-Ciclopropilmetoxi-4- metanosulfonilamino-benzoico
10 C3	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-4-Ciclopropilmetoxi-3- metanosulfonilamino-benzoico
15 C4	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-3,4-Bis-metanosulfonilamino- benzoico
C5	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-3-Metanosulfonilamino-4-metil- benzoico
20 C6	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-4-Metanosulfonilamino-3-metil- benzoico

Los compuestos anteriores han sido identificados convenientemente como (-) enantiómeros los cuales, sin embargo, tienen una configuración (S) en el átomo de carbono

marcado con un asterisco. Como tales, estos mismos compuestos también se pueden identificar de acuerdo con tabla siguiente:

Compuesto	Nombre Químico
C1	1-(S)-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etil éster del ácido 3-Ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico
C2	1-(S)-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido 3-Ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico
C3	1-(S)-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido 4-Ciclopropilmetoxi-3-metanosulfonilamino-benzoico
C4	1-(S)-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido 3,4-Bis-metanosulfonilamino-benzoico
C5	1-(S)-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido 3-Metanosulfonilamino-4-metil-benzoico
C6	1-(S)-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido 4-Metanosulfonilamino-3-metil-benzoico

31

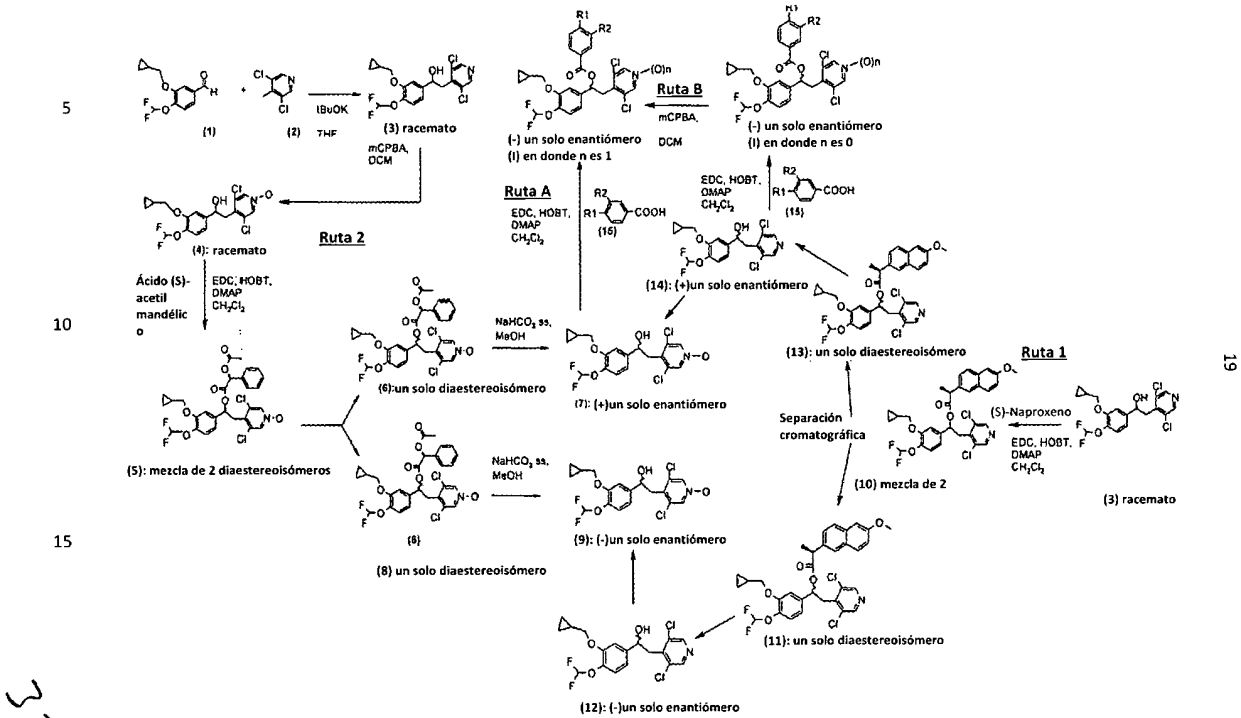
Convenientemente los compuestos de la invención están caracterizados por la selectividad hacia la LPDE4 más alta que hacia la HPDE4, de acuerdo a lo obtenido por la determinación de sus valores IC_{50} .

5 En el caso de LPDE4, la IC_{50} es la concentración molar del compuesto de prueba que produce el 50% de inhibición de la desaparición de cAMP, determinada de acuerdo a lo descrito en Cortijo J et al. Br J Pharmacol 1993, 108: 562-568. En el caso de HPDE4 en
10 lugar de, IC_{50} es la concentración molar del compuesto de prueba que produce 50% de inhibición del enlace de rolipram [H^3], determinado de acuerdo a lo descrito en Duplantier AJ et al. J Med Chem 1996; 39: 120-125.

Preferiblemente, la proporción de HPDE4/LPDE4 IC_{50}
15 para los compuestos de la invención es más alta que 5, preferiblemente más alta que 10, aún más preferiblemente más alta que 20 y lo más preferiblemente más alta que 100.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden
20 preparar convencionalmente de acuerdo a métodos conocidos. Algunos de los procesos que pueden ser utilizados, se describen más adelante y reportados en el Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 1



Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I)

De acuerdo con una modalidad particular de la presente invención, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados, por ejemplo, siguiendo los mecanismos sintéticos descritos en el esquema de reacción 1.

El alcohol racémico (3) puede ser preparado reaccionando el aldehído (1) con la metildicloropiridina (2).

Ruta 1 - El alcohol racémico (3) puede ser separado en los enantiómeros (-) (12) y (+) (14) por métodos conocidos, tal como reaccionando la mezcla racémica con un auxiliar quiral apropiado obteniendo así una mezcla de diastereoisómeros. Tales diastereoisómeros pueden ser separados mediante cristalización o por cromatografía o por medio de enzimas de acuerdo con métodos conocidos. Posteriormente, el auxiliar quiral puede ser extraído de los diastereoisómeros para dar el alcohol quiral deseado como un solo enantiómero. Alternativamente, la mezcla racémica de alcohol puede ser resuelta por medio de cromatografía con una fase estacional quiral, de acuerdo con métodos conocidos (Ref: "Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods" F. Toda, Springer- Verlag 2004; "Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, CRC Press, 1993).

En particular, el alcohol racémico (3) puede ser condensado con un ácido quiral tal como (S)-naproxeno y la mezcla diastereomérica obtenida (10) puede ser separada en los dos diastereoisómeros solos (11) y (13) por cromatografía. Después de la división de los ésteres diastereoméricos solos por hidrólisis en un solvente acuoso o por alcoholisis en un solvente alcohólico, utilizando condiciones ácidas o básicas, intermediarios de alcohol puro enantiomérico (-) (12) y (+) (14)

34

pueden ser obtenidos.

Ruta 2 - Racemato (4), obtenido por la oxidación del racemato (3) realizada de acuerdo con métodos convencionales, se puede reaccionar con un ácido quiral tal como ácido (S)- acetilmandélico obteniendo así una mezcla de dos diastereoisómeros (5).

Mediante trituración con dietil éter y cristalización en un solvente tal como isopropanol, etanol o metanol, o por separación cromatográfica, pueden ser obtenidos los ésteres diastereoméricos solos (6) y (8).

Después de la división de ésteres diastereoméricos solos por hidrólisis en un solvente acuoso o por alcoholisis en un solvente alcohólico, utilizando condiciones ácidas o básicas, puede ser obtenidos los intermediarios de alcohol puros enantioméricos (+) (7) y (-) (9).

Los compuestos de la fórmula general (I) en donde n es 0 pueden ser preparados reaccionando el alcohol enantiomérico apropiado (+) (14) con el ácido benzoico (15) en la presencia de una base fuerte apropiada tal como diisopropilamida de litio (LDA, por sus siglas en inglés), NaH o dimetilaminopiridina (DMAP) y en la presencia de un agente de condensación tal como hidrocloreuro de 1-Etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC, por sus siglas en inglés) o N-hidroxibenzotriazol (HOBT, por sus siglas en inglés) en un solvente tal como diclorometano. Se pueden utilizar otros solventes, tales como dimetilformamida (DMF, por sus siglas en inglés), tetrahidrofurano (THF, por sus siglas en inglés), cloroformo, dioxano o cualquier otro solvente aprótico conocido por las personas experimentadas en la técnica. En una modalidad particular, la reacción se puede también realizar en ausencia de solventes.

35

Los compuestos de la Fórmula (I) en donde n es 1 pueden ser preparados oxidando los compuestos correspondientes de la fórmula (I) en donde n es 0 por medio de un agente oxidante tal como ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético o peróxido de hidrógeno en solventes tales como cloroformo, diclorometano o ácido acético (ruta B).

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) en donde n es 1 también pueden ser preparados al oxidar primero los enantiómeros del alcohol (+) (14), por medio de las condiciones operativas mencionadas anteriormente, obteniendo así los enantiómeros del alcohol (+) (7). La reacción subsecuente entre el enantiómero del alcohol dado con un ácido benzoico de la fórmula (15), así proporciona los compuestos anteriores de la fórmula (I) en donde n es 0 (ruta A).

La separación de los enantiómeros (+) (7) y (-) (9) del alcohol racémico (4), a su vez son obtenidos por la oxidación del alcohol racémico (3), puede ser obtenido por métodos conocidos, como se describió anteriormente para la separación de enantiómeros del alcohol racémico (3).

La persona experimentada en la técnica debe estar enterada que las variaciones opcionales a los pasos sintéticos reportados en el esquema de reacción 1 pueden ser aplicadas también a la preparación de los compuestos de la invención.

Nos referimos, en particular, al orden de las reacciones que se pueden realizar para obtener los compuestos o intermediarios deseados de los mismos, así como a la elección de las condiciones operativas que son adaptadas, incluyendo solventes, agentes de oxidación opcionales, agentes de condensación, y similares.

Como un ejemplo, en caso de que los sustituyentes químicamente reactivos están presentes en cualquiera de los

36

materiales de partida o intermediarios de los mismos, que pudieron resultar en reacciones secundarias indeseadas, la protección apropiada de esos mismos sustituyentes puede ser realizada antes de que ocurra la reacción.

5 Por analogía, la desprotección subsecuente después puede ser realizada, para obtener otra vez el sustituyente o grupo químicamente reactivo anterior en la forma libre.

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry" 3rd edition,
10 T. W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999) and "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994).

De acuerdo con el presente proceso para la preparación de los compuestos de la invención, y variantes de los mismos, los materiales de partida de la fórmula (1) y (2) así como cualquier
15 reactivo adicional [(por ejemplo de la fórmula (15))], auxiliar de quiralidad, del solvente o agente que es empleado, es conocido o puede ser preparado fácilmente de acuerdo con métodos conocidos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas de los compuestos de la fórmula (I) en mezcla con
20 uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, por ejemplo aquellos descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

Los ejemplos incluyen diluyentes (tales como sucrosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos, incluyendo
25 agentes de suspensión, solubilizantes, soluciones amortiguadoras, aglutinantes, desintegrantes, conservadores, colorantes, saborizantes, lubricantes y similares. Cápsulas, tabletas y geles de liberación de tiempo, también son ventajosos en administrar los compuestos de la presente invención.

30 La administración de los compuestos de la presente invención

3X

se puede lograr de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, oralmente, nasalmente, parenteralmente, por ejemplo en forma subcutánea, forma intravenosa, forma intramuscular, forma intrasternal y mediante infusión, mediante inhalación, 5 rectalmente, vaginalmente, tópicamente, localmente, transdérmicamente, y mediante administración ocular. Varias formas de dosificación oral sólida se pueden utilizar para administrar los compuestos de la invención incluyendo las formas sólidas tales como tabletas, cápsulas de gel, cápsulas, 10 comprimidos, gránulos, grageas y polvos a granel.

Varias formas de dosificación oral líquida también se pueden utilizar para administrar los compuestos de la invención, incluyendo soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes, y elixires. Tales formas de dosificación 15 también pueden contener diluyentes inertes apropiados tales como agua y excipientes apropiados conocidos tales como conservadores, agentes humectantes, dulcificantes, saborizantes, así como agentes para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención pueden se inyectar, por 20 ejemplo, en forma intravenosa, en la forma de una solución estéril isotónica. Otras preparaciones conocidas también son posibles.

Los supositorios para administración rectal de los compuestos de la invención pueden ser preparados mezclando el 25 compuesto con un excipiente apropiado tal como manteca de cacao, salicilatos y polietilen glicoles.

Las formulaciones para administración vaginal pueden estar en la forma de crema, gel, pasta, espuma, o fórmula de aerosol que contiene, además del ingrediente activo, portadores 30 convencionales.

Para administración tópica, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, aerosoles, y gotas apropiadas para administración a la
5 piel, ojos, oídos o nariz. La administración tópica también puede implicar administración transdérmica, por ejemplo por medio de parches transdérmicos.

Para el tratamiento de las enfermedades del tracto respiratorio, los compuestos de la invención son administrados
10 preferiblemente por inhalación.

Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles medidores que contienen propulsores o formulaciones inhalables libres de propulsores.

Para la administración como un polvo seco, pueden ser
15 utilizados inhaladores de una sola dosis o múltiples dosis conocidos. En ese caso el polvo puede ser llenado en capsulas de gelatina, plástico u otras cápsulas, paquetes de cartuchos o ampolla o en un depósito.

Un diluyente o portador, generalmente químicamente inerte a
20 los compuestos de la invención, por ejemplo lactosa o cualquier otro aditivo apropiado para mejorar la fracción respirable se puede agregar a los compuestos pulverizados de la invención.

Los aerosoles de inhalación que contienen gas propulsor tal como hidrofluoroalcanos pueden contener los compuestos de la
25 invención en solución o en forma dispersada. Las formulaciones accionadas por propulsor también pueden contener otros ingredientes tales como cosolventes, estabilizadores y opcionalmente otros excipientes.

Las formulaciones inhalables libres de propulsor que
30 comprenden los compuestos de la invención pueden estar en la

39

forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y pueden ser liberadas por nebulizadores ultrasónicos o de chorro conocidos o por nebulizadores de niebla suave tales como Respimat®.

5 Los compuestos de la invención pueden ser administrados como el agente activo único o en combinación con uno o más ingredientes activos farmacéuticos incluyendo aquellos utilizados actualmente en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo agonistas β_2 , corticoesteroides y antagonistas M3.

10 Las dosificaciones de los compuestos de la invención pueden depender de una variedad de factores incluyendo la enfermedad particular que será tratada, la severidad de los síntomas, la ruta de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, el
15 perfil de toxicología, y el perfil farmacocinético del compuesto.

Ventajosamente, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser administrados por ejemplo, en una dosificación comprendida entre 0.001 y 1000 mg/día, preferiblemente entre 0.1 y 500 mg/día.

Cuando son administrados por la ruta de inhalación, la
20 dosificación de los compuestos de la fórmula (I) es ventajosamente comprendida entre 0.01 y 20 mg/día, preferiblemente entre 0.1 y 10 mg/día.

Preferiblemente, los compuestos de la fórmula (I) solos o combinados con otros ingredientes activos pueden ser
25 administrados para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad respiratoria obstructora tal como asma, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructora crónica (COPD).

Sin embargo, los compuestos de la Fórmula (I) pueden ser administrados para la prevención y/o tratamiento de cualquier
30 enfermedad en donde está implicada la actividad de los receptores

40

de PDE4 y se desea la inhibición de la actividad del receptor de PDE4, o un estado de la enfermedad que es mediado por la actividad de PDE4 (por ejemplo un estado de la enfermedad en el cual PDE4 está sobreexpresada u sobreactiva). Ejemplos de tales enfermedades incluyen: estados alérgicos de la enfermedad tales como dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión miocárdica y cerebral, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, fibrosis quística, restenosis arterial, aterosclerosis, queratosis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, piresis, diabetes mellitus, pneumoconiosis, eczema por contacto tóxico y alérgico, eczema atópico, eczema seborreico, liquen simple, quemaduras de sol, comezón en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico, piodermias folicular y de zona amplia, acné endógeno y exógeno, acné rosáceo, enfermedad de Beghet, nefritis de púrpura anafilactoide, enfermedad inflamatoria del intestino, leucemia, esclerosis múltiple, enfermedades gastrointestinales, enfermedades autoinmunes y similares.

También incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, amilolaterosclerosis (ALS), atrofia de múltiples sistemas (MSA), esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, depresión, derrame cerebral, y lesión de la médula espinal.

La presente invención ahora será descrita además por los

51

siguientes ejemplos.

Ejemplos

EJEMPLO 1

Preparación de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanol (3)

Una solución de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzaldehído (5.00 g) y 3,5-dicloro-4-metilpiridina (2.57 g) en 50 ml de THF seco fue enfriada a -30°C.

El t-butoxido de potasio sólido (tBuOK, 1.96 g) se agregó poco a poco manteniendo la temperatura entre -30°C y -20°C, así obteniendo una solución roja oscura. Después de la terminación de la adición, la mezcla fue agitada a -30°C por 1 hora. Una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) después fue agregada a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura entre -5°C y -10°C. El color de la mezcla de reacción regresó a amarillo.

La mezcla después fue extraída con EtOAc. La capa orgánica fue secada con Na₂SO₄ y el solvente fue evaporado. El residuo fue tratado con 30 ml de una mezcla del éter de petróleo/EtOAc =8/2; el precipitado fue filtrado y secado, obteniendo 4.83 g del compuesto del título que fue empleado en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS/ESI⁺ 404-406 [MH]⁺.

EJEMPLO 2

Preparación de 1-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etanol (4)

El compuesto (3) (13.0 g) fue disuelto en CH₂Cl₂ (250 ml) después se agregó ácido m-cloro perbenzoico (16.5 g) y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregó Na₂S₂O₃ (25.4 g) y la mezcla fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 1 hora. El residuo

u2

sólido fue filtrado, la solución fue lavada con NaOH 1N (3x100 ml) después la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y el solvente fue evaporado para dar 10.3 g del producto deseado (4) como un sólido blanco que fue utilizado en los siguientes pasos sin purificación adicional.

MS/ESI⁺ 420-422[MH]⁺

EJEMPLO 3

Preparación de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido acetoxi-fenil-acético (5, mezcla de diastereoisómeros)

El compuesto (4) (19.95 g), ácido (S)-acetilmandélico (9.22g), hidrocarburo de 1-etil-3-[3-dimetilamino propil]carbodiimida (18 g) y 4-dimetilaminopiridina (2.89 g) fueron disueltos, bajo atmósfera de N₂, en CH₂Cl₂ seco (300 ml).

La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una solución acuosa al 5% de NaHCO₃ (200 ml) y la fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y el solvente fue evaporado bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5) como mezcla de dos diastereoisómeros (32 g); se describe la separación de los dos diastereoisómeros en los ejemplos 4 y 6.

EJEMPLO 4

Preparación de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (+) - acetoxi-fenil-acético (6)

La mezcla diastereomérica cruda (5) (32g) fue triturada con Et₂O (100 ml), sonicada y filtrada. El procedimiento fue repetido cuatro veces para obtener una mezcla sólida enriquecida en el diastereoisómero (6). Este sólido fue cristalizado de iPrOH (80 ml) y filtrado para dar 9.65 g del compuesto (6) con pureza

43

diastereomerica >95%. La pureza diastereomerica fue determinada por análisis de HPLC y por HPLC quiral analítica realizada en la columna de Chiracel OD (elución socrática con hexano:isopropanol 40:60, flujo 0.45 ml/min, tiempo de retención = 27.2 minutos).

5 MS/ESI⁺ 596, 598 [MH]⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.57 (s, 2 H), 7.27 - 7.44 (m, 5 H), 6.91 - 7.18 (m, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 6.71 - 6.79 (m, 2 H), 5.95 (dd, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 3.72 (dd, 1 H), 3.60 (dd, 1 H), 3.41 (dd, 1 H), 3.23 (dd, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 1.07 - 1.31 (m, 1
10 H), 0.48 - 0.72 (m, 2 H), 0.21 - 0.44 (m, 2 H) [α]_D = +14°
(c=0.54, MeOH)

EJEMPLO 5

Preparación de (+)-1-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenilo)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etanol (7)

15 El compuesto (6) (6.42 g) fue suspendido en metanol (350 ml) después se agregó una solución saturada de NaHCO₃ (175 ml). La suspensión blanca fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con CH₂Cl₂ (700 ml) y lavada con una solución acuosa al 5% de NaHCO₃
20 (300 ml); la fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (2 x 300 ml), las capas orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y el solvente fue evaporado bajo vacío. El sólido blanco crudo obtenido fue triturado con Et₂O (2x100 ml) y filtrado para dar 3.88 g del compuesto (7) con pureza enantiomérica >99%. La pureza
25 enantiomérica fue determinada por HPLC quiral analítica realizada en la columna Chiracel OD (elución socrática con hexano:isopropanol 30:70, flujo 0.35 ml/min, tiempo de retención = 22.3 minutos).

MS/ESI⁺ 420-422 [MH]⁺

30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.51 (s, 2 H), 7.11 (d, 1 H),

44

7.05 (d, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 7.01 (t, 1 H), 5.59 (d, 1 H), 4.84 (dd, 1 H), 3.89 (dd, 1 H), 3.84 (dd, 1 H), 3.18 (dd, 1 H), 3.02 (dd, 1 H), 1.03 - 1.35 (m, 1 H), 0.46 - 0.67 (m, 2 H), 0.24 - 0.46 (m, 2 H)

5 $[\alpha]_D = +68^\circ$ (c=0.5, MeOH)

EJEMPLO 6

Preparación de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil-éster del ácido (+) - acetoxi-fenil-acético (8)

10 La mezcla diastereomerica cruda (5) fue triturada con Et₂O (100 ml), sonicada y filtrada. El procedimiento fue repetido cuatro veces, y los filtrados fueron recogidos y evaporados bajo presión reducida para dar una mezcla sólida enriquecida en el diastereoisómero (8) que fue cristalizado del iPrOH (100 ml) para dar 6.4 g del compuesto (8)

15 como un sólido blanco con pureza diastereomerica >99%. La pureza diastereomerica fue determinada por análisis de HPLC y por HPLC quiral analítica realizada en la columna Chiracel OD (elución isocrática con hexano:isopropanol 40:60, flujo 0.45 ml/min, tiempo de retención = 21.6min).

20 MS/ESI⁺ 596, 598 [MH]⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.27 (s, 2 H), 7.27 - 7.45 (m, 5 H), 7.20 (d, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 7.08 (t, 1 H), 5.97 (dd, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.89 (dd, 1 H), 3.33 (dd, 1 H), 3.17 (dd, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.14 - 1.38

25 (m, 1 H), 0.50 - 0.71 (m, 2 H), 0.21 - 0.47 (m, 2 H)

$[\alpha]_D = +26^\circ$ (c=0.55, MeOH)

EJEMPLO 7

Preparación de (-)-1-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etanol (9)

30 El compuesto (8) (1.18 g) fue suspendido en metanol (50 ml)

us

después se agregó una solución saturada de NaHCO_3 (25 ml). La suspensión blanca fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla de reacción fue diluida con CH_2Cl_2 (700 ml) después se agregó una solución acuosa al 5% de NaHCO_3 (300 ml) y las fases son separadas. La fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas fueron secadas con Na_2SO_4 y el solvente fue evaporado bajo vacío. El sólido blanco crudo obtenido fue triturado dos veces con Et_2O (50 ml) y una vez con CH_2Cl_2 (20 ml), después fue filtrado para dar 0.74 g del compuesto (7) con pureza enantiomérica >99%. La pureza enantiomérica fue determinada por HPLC quiral analítica realizada en la columna Chiracel OD (elución isocrática con hexano:isopropanol 30:70, flujo 0.35 ml/min, tiempo de retención = 24.0 min).

MS/ESI⁺ 420-422 [MH]⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.51 (s, 2 H), 7.11 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 7.01 (t, 1 H), 5.59 (d, 1 H), 4.84 (dt, 1 H), 3.89 (dd, 1 H), 3.84 (dd, 1 H), 3.18 (dd, 1 H), 3.02 (dd, 1 H), 1.08 - 1.32 (m, 1 H), 0.47 - 0.66 (m, 2 H), 0.26 - 0.45 (m, 2 H)

[α]_D = -61° (c=0.5, MeOH)

EJEMPLO 8

1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etil éster del ácido 2-(6-Metoxi-naftalen-2-il)-propiónico (10, mezcla de los diastereoisómeros 11 y 13)

El compuesto (3) (12.0 g) fue disuelto en DMF (100 ml) después se agregaron ácido (S)-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico (7.5 g), 4-dimetilaminopiridina (3.6 g) e hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (5.7 g). Después de agitar a temperatura ambiente por 4 horas, se agrega agua (1000 ml). La mezcla fue extraída con EtOAc (500 ml x 2), las

ub

capas orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y el
solvente fue evaporado bajo presión reducida para producir 17.0 g
de un aceite que es cristalizado de EtOH obteniendo así 11.5 g
del compuesto del título como una mezcla de los diastereómeros
5 (11) y (13).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm 8.43 y 8.60 (2s, 1H cada uno,
2H), 7.51-7.68 (m, 3H), 7.10-7.23 (m, 3H), 6.85-6.97 (m, 2H),
6.51-6.68 (m, 1H), 6.22-6.97 (t, 1H, CHF_2), 6.00-6.13 (m, 1H),
3.93-3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.72-3.84 (m, 2H), 3.07-3.57 (m, 3H),
10 1.42-1.45 (d, 3H, CH_3), 0.94-1.25 (m, 1H), 0.51-0.67 (m, 2H),
0.12-0.36 (m, 2H).

MS/ESI⁺ 616, 618 [MH]⁺

EJEMPLO 9

**1-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-
15 piridin-4-il)-etil éster del ácido (+)-2-(6-metoxi-naftalen-2-
il)-propiónico (segundo diastereoisómero eluido) (13)**

El compuesto fue aislado de la mezcla diastereomerica del
ejemplo 8 por la separación de HPLC usando una columna de 50x300
mm, 10 μm de Daisogel; eluyente: n-hexano/metil-ter-butil-
éter/alcohol isopropílico: 90/9.9/0.1; flujo: 80 ml/min.; carga:
20 300 mg por inyección; tiempo de elución: desde 11 hasta 20 min.
Las fracciones recolectadas fueron evaporadas y el residuo fue
cristalizado de n-hexano/isopropil-alcohol.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm 8.60 (s, 2H), 7.68-7.75 (m, 2H),
25 7.58-7.59 (m, 1H), 7.27-7.29 (d, 1H), 7.12-7.24 (m, 2H), 6.98-
7.04 (m, 1H), 6.73-6.78 (dd, 1H), 6.67-6.68 (d, 1H), 6.60-7.35
(t, 1H, CHF_2), 5.99-6.06 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.47-3.55
(m, 2H), 3.32-3.41 (dd, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 1.33-1.37 (d, 3H,
 CH_3), 0.96-1.03 (m, 1H), 0.43-0.52 (m, 2H), 0.13-0.21 (m, 2H).

30 MS/ESI⁺ 616, 618 [MH]⁺

47

$[\alpha]_D = +52.8^\circ$ (c=0.5, MeOH)

EJEMPLO 10

1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etil éster del ácido (+)-2-(6-Metoxi-naftalen-2-il)-propiónico (primer diastereoisómero eluido) (11)

El compuesto fue aislado de la mezcla diastereomerica del ejemplo 8 por separación de HPLC utilizando una columna de 50x300 mm, 10 μ m de Daisogel; eluyente: n-hexano/metil-ter-butil-éter/isopropil-alcohol: 90/9.9/0.1; flujo: 80 ml/min.; carga: 300 mg por inyección; tiempo de elución: desde 7 hasta 10 Min. Las fracciones recolectadas fueron evaporadas y el residuo fue cristalizado del n-hexano/isopropil-alcohol.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm 8.27 (s, 2H), 7.64-7.80 (m, 2H), 7.56-7.57 (m, 1H), 7.28-7.29 (d, 1H), 7.14-7.20 (m, 3H), 6.68-7.42 (t, 1H, CHF_2), 6.93-6.98 (m, 2H), 6.00-6.07 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 4H), 3.71-3.84 (m, 2H), 3.39-3.51 (dd, 1H), 3.16-3.25 (dd, 1H), 1.33-1.37 (d, 3H, CH_3), 1.08-1.23 (m, 1H), 0.50-0.59 (m, 2H), 0.34-0.26 (m, 2H). MS/ESI⁺ 616, 618 [MH]⁺ $[\alpha]_D = +45^\circ$ (c=0.5, MeOH)

EJEMPLO 11

(+)-1-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanol (14)

A una suspensión de 1-(3-ciclopropil metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etil éster del ácido (+)-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico (13) (14.0 g) en metanol (110 ml), se agregó tert-butóxido de potasio (5.1 g). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas, obteniendo una solución clara. Se agregó agua lentamente bajo agitación hasta precipitación incipiente (solución turbia).

Después de agitar por otros 60 min. el precipitado sólido

u8

fue filtrado, lavado con agua y disuelto en cloroformo (100 ml). La solución fue secada con sulfato de sodio y el solvente fue extraído bajo vacío. El residuo fue cristalizado en cloroformo hexano=1/2.5 para obtener 8.1 g del sólido blanco.

5 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm δ 8.45 (s, 2H), 7.19-7.08 (d, 1H), 7.06-7.00 (d, 1H), 6.95-6.85 (dd, 1H), 6.99-6.24 (t, 1H, CHF_2), 5.18-5.00 (m, 1H), 3.98-3.78 (m, 2H), 3.54-3.35 (m, 1H), 3.31-3.15 (m, 1H), 2.04-1.94 (d, 1H, OH), 1.40-1.14 (m, 1H), 0.75-0.53 (m, 2H), 0.50-0.29 (m, 2H).

10 MS/ESI⁺ 404, 406 [MH]⁺.

$[\alpha]_D = +9.35^\circ$ (c=1, CHCl_3).

EJEMPLO 12

(-)-1-(3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanol (12)

15 A partir del diastereoisómero (11), siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10, fue obtenido el alcohol (12).

MS/ESI⁺ 404, 406 [MH]⁺.

$[\alpha]_D = -9.15^\circ$ (c=1, CHCl_3).

EJEMPLO 13

20 **Preparación del alcohol (7) por la oxidación del alcohol (14)**

El compuesto (14) (3.0 g) fue disuelto en CH_2Cl_2 (100 ml). Se agregó 70% de ácido m-cloro perbenzoico (5.4 g) y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente por 18 horas. Después se agregó $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sólido (5 g) y la mezcla fue agitada
25 vigorosamente a temperatura ambiente por 30 min. El residuo sólido fue filtrado; la solución orgánica fue diluida con 100 ml adicionales de CH_2Cl_2 y lavada con la solución acuosa saturada de NaHCO_3 (3x100 ml). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y el solvente fue evaporado. El residuo fue triturado en EtOAc (20 ml)
30 para dar 1.9 g del producto deseado 7 como un sólido blanco, que

u9

fue utilizado en el paso siguiente sin purificación adicional.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm 8.14 (s, 2H), 7.18-7.09 (d, 1H), 7.07-7.02 (d, 1H), 6.92-6.83 (dd, 1H), 7.01-6.22 (t, 1H, CHF_2), 5.10-4.96 (m, 1H), 3.96-3.84 (d, 2H), 3.45-3.29 (m, 1H), 3.23-3.07 (m, 1H), 3.24-3.17 (d, 1H, OH), 1.41-1.67 (m, 1H), 0.75-0.53 (m, 2H), 0.50-0.29 (m, 2H).

MS/ESI⁺ 420, 422 [MH]⁺

$[\alpha]_D = +65.0^\circ$ (c=0.5, MeOH)

EJEMPLO 14

10 **Preparación del alcohol (9) por la oxidación del alcohol (12)**

El alcohol (9) puede ser obtenido siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13, utilizando el alcohol (12) en lugar del alcohol (14) como material de partida

MS/ESI⁺ 420, 422 [MH]⁺

15 $[\alpha]_D = -65.6^\circ$ (c=0.5, MeOH)

EJEMPLO 15

Preparación de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico (C1)

20 **Paso 1:** 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etil éster del ácido (3-ciclopropilmetoxi-4-(N-ter-butoxicarbonil-N-metanosulfonil)-amino-benzoico

Hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-dimetilamino propil]carbodiimida (2.85 g) se agregó a una solución del alcohol (14) (2.0 g), 4-dimetilaminopiridina (0.3 g), ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-N-ter-butoxicarbonil-N-metanosulfonil-amino-benzoico (2.0 g) en CH_2Cl_2 seco (180 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno.

Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla fue lavada con HCl acuoso al 5% (2 x 100

50

ml); la fase orgánica fue separada y lavada con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 100 ml), secada con Na_2SO_4 y evaporada al estado seco. El crudo fue purificado por cromatografía de destello en gel de sílice en el gradiente de elución (hexano/ EtOAc 10/1 hasta 6/4) para producir 1.4 g del compuesto del título.

Paso 2: Preparación de C1

1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-(N-ter-butoxicarbonil-N-metanosulfonil)-amino-benzoico (1.4 g) fue disuelto en CH_2Cl_2 (140 ml). Se agregó una solución 4M de HCl en dioxano (40 ml) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla de reacción después fue evaporada al estado seco y el residuo fue triturado en $i\text{PrOH}$ (50 ml) y posteriormente en EtOH (50 ml) seguido por Et_2O (70 ml) para producir 0.880 g del compuesto (C1).

La caracterización analítica de C1 se reporta en la tabla 1.

51

10

15

20

- 25

- 30

- 52

• 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster (-)-4-metanosulfonilamino-3-metil-benzoico.

EJEMPLO 16

5 Preparación de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico (C2)

El compuesto (C2) fue preparado de acuerdo con el mismo procedimiento sintético del ejemplo 15, a partir del alcohol
10 intermediario (7). Alternativamente, el compuesto (C2) se puede preparar a partir del compuesto (C1) de acuerdo a lo descrito en el ejemplo siguiente 17.

EJEMPLO 17

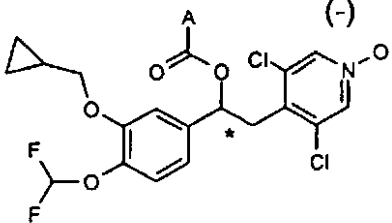
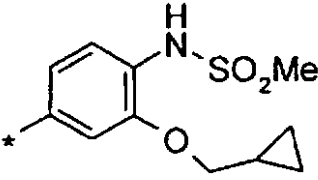
15 Preparación de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico (C2) a partir del compuesto (C1)

El compuesto (C1) (0.69 g) fue disuelto en CH_2Cl_2 (20 ml). Se agregó ácido m-cloro perbenzoico al 70% (0.355 g) y la solución
20 resultante fue agitada a temperatura ambiente por 18 horas. Después se agregó $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sólido (0.244 g) y la mezcla fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 30 min. El residuo sólido fue filtrado; la solución orgánica fue diluida con 20 ml de CH_2Cl_2 adicionales y lavada con la solución acuosa saturada de
25 NaHCO_3 (3x20 ml). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y el solvente fue evaporado. El residuo fue triturado en EtOH (20 ml) para dar 0.710 g del compuesto deseado (C2) como un sólido blanco.

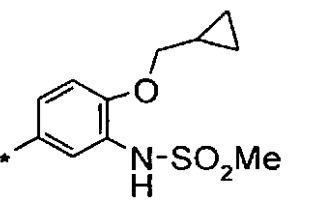
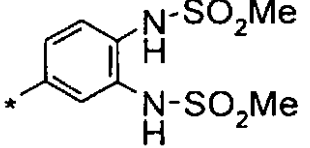
Los compuestos siguientes fueron preparados siguiendo la
30 misma ruta utilizando los reactivos apropiados:

53

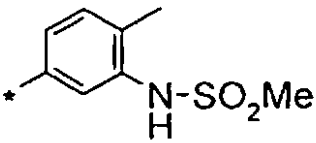
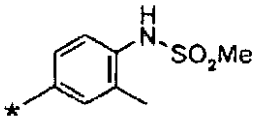
Tabla 2

5		
Compuesto	A	Analítico
C2		MS/ESI⁺ 687,689 [MH]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.14 (br. s., 1) 8.56 (s, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.14 - 7.27 (m, 2H), 7.07 (dd, 1 H) 7.06 (t, 1H), 6.18 (dd, 1H), 3.84-4.04 (m, 4H), 3.61 (dd, 1H), 3.34 (dd, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.25 - 1.43 (m, 1H), 1.13 - 1.26 (m, 1H) 0.49 - 0.67 (m, 4H) 0.27 - 0.47 (m, 4H) [α]_D = - 47° (c=0.4, MeOH)

54

C3		¹ H NMR (200 MHz, CD ₃ OD-d ₄) calibrado a 3.31 ppm) δ ppm 8.42 (s, 2H), 8.13 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.79 Hz, 1H), 7.12 - 6.37 (t, 1H, CHF ₂), 7.00 - 7.24 (m, 4H), 6.26-6.40 (m, 1H), 3.97 (dd, J=14.89, 7.08 Hz, 4H), 3.75 (dd, J=13.92, 9.52 Hz, 1H), 3.45 (dd, J=14.16, 4.39 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.17 - 1.45 (m, 2H), 0.54 - 0.75 (m, 4H), 0.29 - 0.47 (m, 4H) [α] _D = - 36 (c=0.1, CHCl ₃).
C4		¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃) calibrado a 7.26 ppm) δ ppm 8.23 (s, 2H), 7.85 - 8.01 (m, 2H), 7.69 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.00 - 6.25 (t, 1H, CHF ₂), 6.97 - 7.11 (m, 2H), 6.21 - 6.32 (m, 1H), 3.91 (d, J=6.84 Hz, 2H), 3.72 (dd, J=13.67, 10.74 Hz, 1H), 3.32 (dd, J=13.92, 3.66 Hz, 1H), 3.04 (d, J=17.58 Hz, 6H), 1.16 - 1.35 (m, 1H), 0.55 - 0.74 (m, 2H), 0.30 0.45 (m, 2H), [α] _D = - 27 (c=0.1, CHCl ₃).

55

C5		¹ H NMR (200 MHz, DMSO-d ₆ calibrado a 2.50 ppm) δ ppm 9.25 (s, 1 H), 8.53 (s, 2H), 7.91 (m, 1 H), 7.76 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.43 - 6.69 (t, 1H, CHF ₂), 7.40 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.19 (d, J=4.39 Hz, 2H), 7.00 - 7.12 (m, 1 H), 6.21 (dd, J=9.52, 4.15 Hz, 1H), 3.92 (d, J=6.84 Hz, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.37 (d, J=4.39 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.11 - 1.28 (m, 1H), 0.48 - 0.65 (m, 2H), 0.26 - 0.41 (m, 2H) [α] _D = - 38.67°
C6		¹ H NMR (200 MHz, DMSO-d ₆ calibrado a 2.50 ppm) δ ppm 8.55 (s, 2H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.30 HZ, 1H), 7.43 - 6.69 (t, 1H, CHF ₂), 7.03 7.27 (m, 3H), 6.11 6.24 (m, 1H), 3.93 (d, J=6.84 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.11 - 1.29 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.34 (m, 2H), [α] _D = - 58.0°

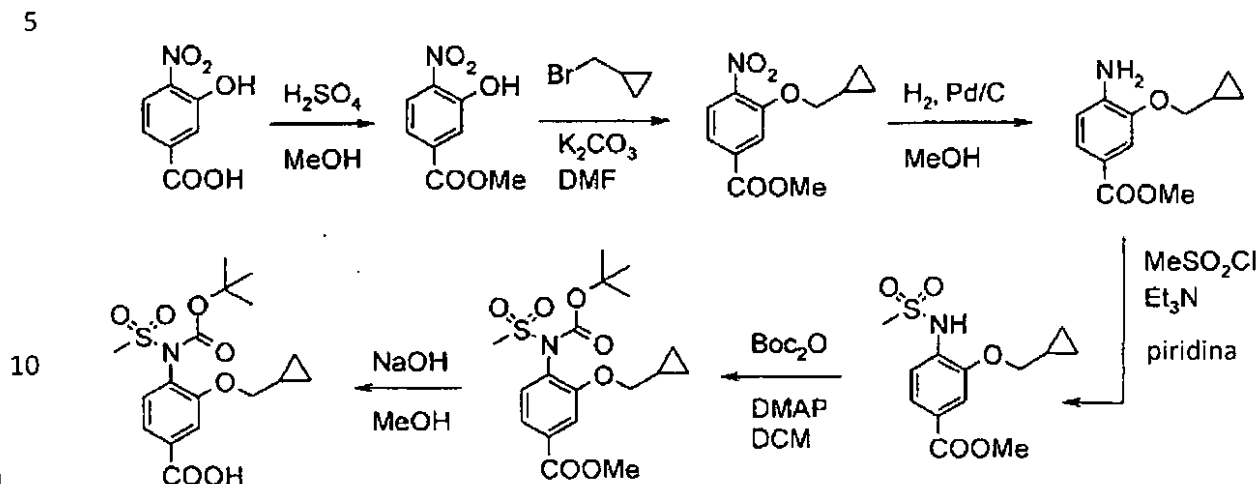
Los intermediarios de ácido carboxílico empleados en la síntesis de los compuestos finales descritos están disponibles en el comercio o son ya conocidos o sintetizados de acuerdo con métodos conocidos.

56

EJEMPLO 18

Síntesis de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-(N-ter-butoxicarbonil-N-metano-sulfonil)-amino-benzoico

Esquema de reacción 2

**Paso 1: Metil éster del ácido 3-hidroxi-4-nitro-benzoico**

Acido 3-hidroxi-4-nitro-benzoico (10 g) fue disuelto en MeOH (500 ml). Se agregó H₂SO₄ al 96% (2 ml) y la mezcla fue calentada a 60°C por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a aproximadamente 200 ml, diluida con EtOAc (200 ml) y lavada con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (2 x 20 ml). La capa orgánica fue secada con Na₂SO₄ y el solvente fue evaporado para producir 10.5 g del intermediario deseado.

Paso 2: Metil éster del ácido 3-Ciclopropilmetoxi-4-nitro-benzoico

Metil éster del ácido 3-Hidroxi-4-nitro-benzoico (10.5 g) fue disuelto en DMF seco (150 ml) bajo atmósfera de N₂. Se agregaron K₂CO₃ (24.3 g), KI (2.6 g) y ciclopropilmetilbromida (10.3 ml) y la mezcla fue agitada a 50°C por 6 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua (300 ml) y extraída con Et₂O (2 x 200 ml); las capas orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y el solvente fue evaporado para producir 12.7 g del intermediario deseado.

Paso 3: Metil éster del ácido 4-Amino-3-ciclopropilmetoxi-

57

benzoico

Metil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-nitro-benzoico (g 12.7) fue disuelto en MeOH (100 ml) y EtOAc (100 ml); Se agregó Pd/C al 10% (1.0 g, suspendido en 20 ml de agua) y la
 5 mezcla es hidrogenada en un aparato de Parr (H₂: 20 psi) por 5 horas. Se agregó HCl al 37% (10 ml) y la hidrogenación continuó por 2 horas adicionales para obtener la conversión completa. El catalizador fue filtrado sobre una almohadilla de celita, la mezcla fue diluida con EtOAc (200 ml) y lavada con una solución
 10 saturada acuosa de NaHCO₃ (2 x 100 ml). La capa orgánica fue secada con Na₂SO₄ y el solvente fue evaporado para producir 10.7 g del intermediario deseado.

Paso 4: Metil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico

15 3-(Ciclopropilmetoxi)-4-aminobenzoato de metilo (8.86 g) fue disuelto en piridina (80 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (4.04 ml) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción fue evaporada al estado seco, el crudo fue
 20 tratado con HCl 1N (500 ml) y extraído con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). La capa orgánica fue secada con Na₂SO₄ y el solvente fue evaporado para producir 11.7 g del intermediario deseado.

MS/ESI⁺ 300[MH]⁺

25 Paso 5: Metil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-(N-ter-butoxicarbonil-N-metanosulfonil)-amino-benzoico

Metil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico (3.0 g) fue disuelto en CH₂Cl₂ (150 ml). Dimetilaminopiridina (DMAP, 1.22 g) y Boc₂O (2.18 g) fueron agregados y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1
 30 hora. La mezcla de reacción fue lavada con HCl acuoso al 5% (2 x 58

50 ml), la capa orgánica fue secada con Na_2SO_4 y el solvente fue evaporado. El residuo fue triturado en Et_2O y filtrado para producir 4.0 g del intermediario deseado que fue utilizado en los pasos siguientes sin purificación adicional.

5 **Paso 6: Acido 3-ciclopropilmetoxi-4-(N-ter-butoxicarbonil-N-metanosulfonil)-amino-benzoico**

Metil éster del ácido ciclopropilmetoxi-4-(N-ter-butoxicarbonil-N-metanosulfonil)-amino-benzoico (4.0 g) fue disuelta en MeOH (100 ml). Se agregó NaOH 1N (15 ml) y la mezcla
10 resultante fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora, después fue calentada a 50°C por 2 horas. La mezcla de reacción después fue diluida con EtOAc (250 ml) y lavada con HCl 1N (2 x 100 ml). La capa orgánica fue secada con Na_2SO_4 y el solvente fue evaporado para dar 3.5 g del derivado del ácido deseado.

15 MS/ESI⁺ 386 [MH]⁺.

Leyenda

* NMR

s = singlete

d = doblete

20 t = triplete

q = cuarteto

dd = doblete de dobletes

m = multiplete

br = amplio

25 ESI = electrospray

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION EJEMPLO

19

Determinación in vitro de la actividad inhibitoria de PDE4 en el ensayo de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs)

30 El ensayo, que se basa en la actividad inhibitoria conocida

59

ejercida por los inhibidores de PDE4 en el factor alfa de necrosis tumoral inducido por lipopolisacaridos (LPS) (liberación de TNF- α en las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), se realiza de acuerdo con un método descrito previamente (Hatzelmann A et al J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001 ; 297:267-279; Draheim R et al J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004; 308:555-563.

PBMCs humanas criopreservadas, (100 μ l/pozo) se incuban en placas de 96 pozos (10^5 células/pozo), por 30 minutos, en la presencia o ausencia (microl 50) de los compuestos de prueba cuyas concentraciones se encuentran en el intervalo de 10^{-12} M hasta 10^{-6} M. Posteriormente, se agregan LPS (3 ng/ml).

Después de la incubación de 18 horas a 37°C en una incubadora humedecida bajo una atmósfera de 95% de aire y 5% de CO₂, se recoge el medio de cultivo y TNF- α es medido por ELISA.

Los resultados con respecto a los compuestos C1 a C6, expresados promedio de $\pm$ 95% de límites de confianza de la concentración molar del compuesto de prueba que produce 50% de inhibición de liberación de TNF- α inducido por LPS (IC₅₀), son comprendidos entre 0.06 y 4.4 nM. Los efectos de los compuestos probados son calculados como porcentaje de inhibición de la liberación de TNF- α , si se asume que la producción de TNF- α inducida por LPS en ausencia del compuesto de inhibidor como 100% y la producción de TNF- α basal de PBMCs en la ausencia de LPS como 0%.

EJEMPLO 20

La evaluación de la capacidad de inhibir la LPDE4 de afinidad baja contra la capacidad de competir para la HPDE4 de alta afinidad

La afinidad hacia LPDE4 y HPDE4 se determina de acuerdo a lo descrito previamente respectivamente en Cortijo J et al Br J

Pharmacol 1993, 108: 562-568 and Duplantier AJ et al J Med Chem 1996; 39: 120- 125.

La concentración del compuesto de la prueba se encuentra en el intervalo entre 10^{-12} M y 10^{-5} M. Los valores de afinidad hacia LPDE4 y HPDE4 probados en los compuestos C1 a C6 están comprendidos entre 82 y 477. En el caso de LPDE4, la IC_{50} es la concentración molar del compuesto de prueba que produce 50% de la inhibición de la desaparición de cAMP, mientras que en el caso de HPDE4, la IC_{50} es la concentración molar del compuesto de prueba que produce 50% de la inhibición de la unión de $[H^3]$ rolipram.

Los resultados indican que los compuestos de la invención inhiben LPDE4 con afinidad subnanomolar y son considerablemente más selectivos hacia LPDE4 contra HPDE4.

EJEMPLO 21

Actividad sinérgica de la combinación de la dosis fija de Carmoterol/C1 en la contracción inducida por carbacol en la tráquea de conejillos de Indias.

Los segmentos traqueales en zig-zag se obtienen de conejillos de Indias machos sensibilizados con ovoalbúmina (OA) y dos preparaciones se obtienen de una tráquea. Cada preparación se coloca en el baño de órganos de 20 ml llenado con solución de Krebs-Henseleit normal oxigenada (95% de O_2 y 5% de CO_2) y mantenido a $37^\circ C$. Las preparaciones traqueales están conectadas con transductores de fuerza isométrica bajo un tono en reposo de 1 g. Después de un período de equilibrio de 60 minutos, las preparaciones traqueales son pretratadas por 30 minutos con C1 (10^{-7} M), Carmoterol (3×10^{-10} M), la asociación C1 y Carmoterol o vehículo, respectivamente, seguidos por la administración acumulativa de OA (10^{-10} a 10^{-5} g/ml). En el extremo de la administración de OA una concentración máxima de carbacol (10^{-5}

61

M) se agrega para obtener la contracción máxima de cada preparación. Los efectos se expresan como valores de porcentaje de la respuesta máxima inducida por carbacol (100%).

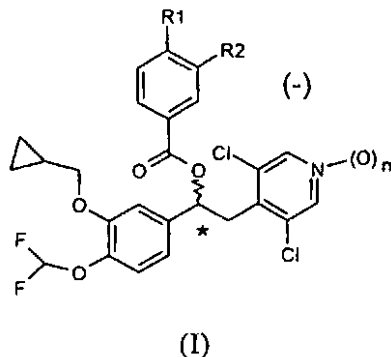
El pre-tratamiento de 30 minutos de la preparación con C1
5 (10^{-7} M) causó una inhibición de la contracción inducida por OA de 23%. De manera similar la inhibición producida por Carmoterol (3×10^{-10} M) es 18%.

La combinación de C1 (10^{-7} M) y Carmoterol (3×10^{-10} M) causó una reducción de la contracción inducida por OA de 93%.

10 Este estudio muestra que ambos el carmoterol y C1 son potentes en la contracción inducida por carbacol antagonizante en vías aéreas del conejillo de Indias. Por otra parte, conforme a su mecanismo de acción molecular complementario, en el marco de un agonismo-antagonismo funcional, combinaciones fijas exhiben
15 efecto sinérgico en el control de contracción colinérgica en la traquea de conejillo de Indias.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I) como (-) enantiómero



10 caracterizado porque:

n es 0 o 1;

R1 y R2 pueden ser iguales o diferentes, y son seleccionados del grupo que consiste de:

- alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, substituido
15 opcionalmente por uno o más átomos de halógeno;

- OR3 en donde R3 es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno o grupos cicloalquilo C₃-C₇; y

- HNSO₂R4 en donde R4 es un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado
20 opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno, en donde por lo menos uno de R1 y R2 es HNSO₂R₄, las sales inorgánicas u orgánicas, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R1 es HNSO₂R₄, en donde R4 es metilo, R2 es
25 OR3, en donde R3 es ciclopropilmetilo y n es 0.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R1 es HNSO₂R₄, en donde R4 es metilo, R2 es OR3, en donde R3 es ciclopropilmetilo y n es 1;

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
30 caracterizado porque R1 es OR3, R2 es HNSO₂R₄ en donde R4 es

63

metilo y n es 1.

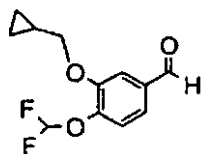
5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R1 es metilo, R2 es HNSO₂R4, en donde R4 es metilo y n es 1.

5 6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque ambos R1 y R2 son HNSO₂R4 en donde R4 es metilo y n es 0.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque ambos R1 y R2 son HNSO₂R4, en donde R4 es
10 metilo y n es 0.

8. Un proceso para la preparación de los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque comprende el paso de reaccionar el aldehído (1)

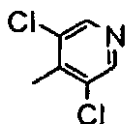
15



(1)

con metildicloropiridina (2)

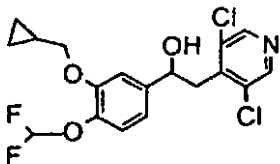
20



(2)

para obtener el alcohol racémico (3) que es opcionalmente oxidado

25 al derivado de N-óxido correspondiente (4)

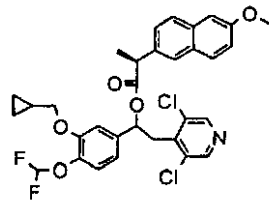


(3)

30

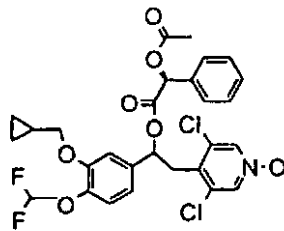
64

mediante la condensación de (3) ó (4) con un ácido quiral tal como (S)-naproxeno o ácido (S)-acetilmandélico para obtener respectivamente, una mezcla diastereomérica (10)



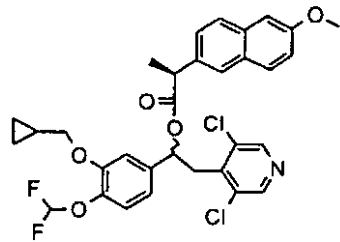
(10)

o (5)



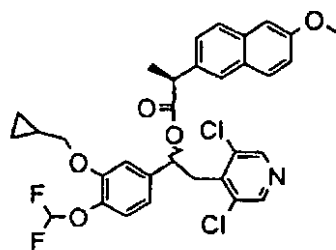
(5)

mediante la separación de la mezcla diastereomérica (10) o (5) en dos diastereoisómeros solos respectivamente (11)



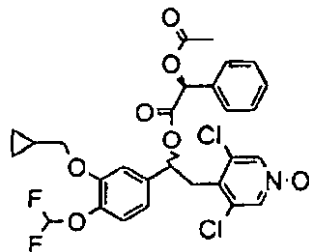
(11)

y (13)



(13)

o (6)

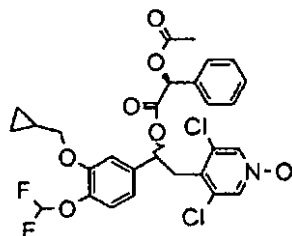


(6)

65

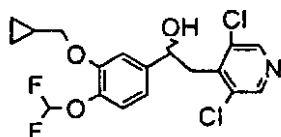
y (8)

5



(8)

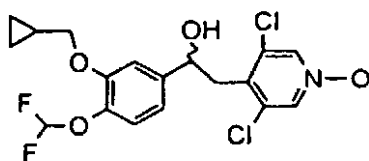
por cromatografía, o cristalización, después de la división se
10 obtiene, el alcohol (+) (14)



(14)

15

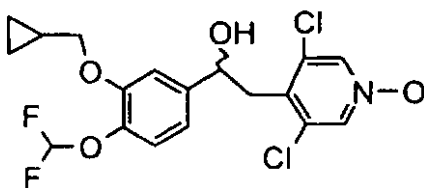
o (+) (7)



(7)

20

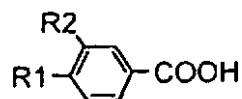
y (-) (9)



(9)

25

y después reaccionar el compuesto (+) (14) o (+) (7) con el ácido
benzoico apropiado (15)



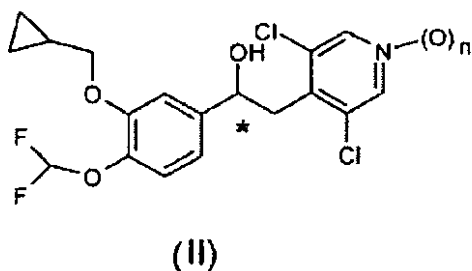
(15)

30

66

para dar los compuestos de la fórmula general (I), en donde R1 y
 5 R2 son de conformidad con la reivindicación 1.

9. Un compuesto de la fórmula (II)



caracterizado porque n es de conformidad con la reivindicación 1
 y el átomo de carbono representado con un asterisco abajo muestra
 una configuración (S).

10. Una combinación de un compuesto de la fórmula (I) de
 conformidad con cualquiera con las reivindicaciones 1 a 7,
 caracterizada porque tiene un segundo componente farmacéutico
 activo seleccionado de las clases de agonistas β_2 , antagonistas
 M3 y corticoesteroides.

11. Una combinación de conformidad con la reivindicación 10,
 caracterizada porque el segundo componente activo es formoterol o
 carmoterol.

12. Una composición farmacéutica caracterizada porque
 comprende un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con
 cualquiera con las reivindicaciones 1 a 7, o una combinación de
 conformidad con cualquiera con las reivindicaciones 10 u 11, y
 uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente
 aceptables.

13. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con
 cualquiera con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque

67x

es un medicamento.

14. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque es para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio caracterizada por obstrucción de vías aéreas tales como asma y COPD.

15. Un dispositivo caracterizado porque comprende una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12.

16. Un kit caracterizado porque comprende las composiciones farmacéuticas de conformidad con la reivindicación 12 y un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de una sola dosis o múltiples dosis.

17. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque es para uso en la prevención y/o tratamiento de rinitis alérgica.

18. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque es para uso en la prevención y/o tratamiento de dermatitis atópica.

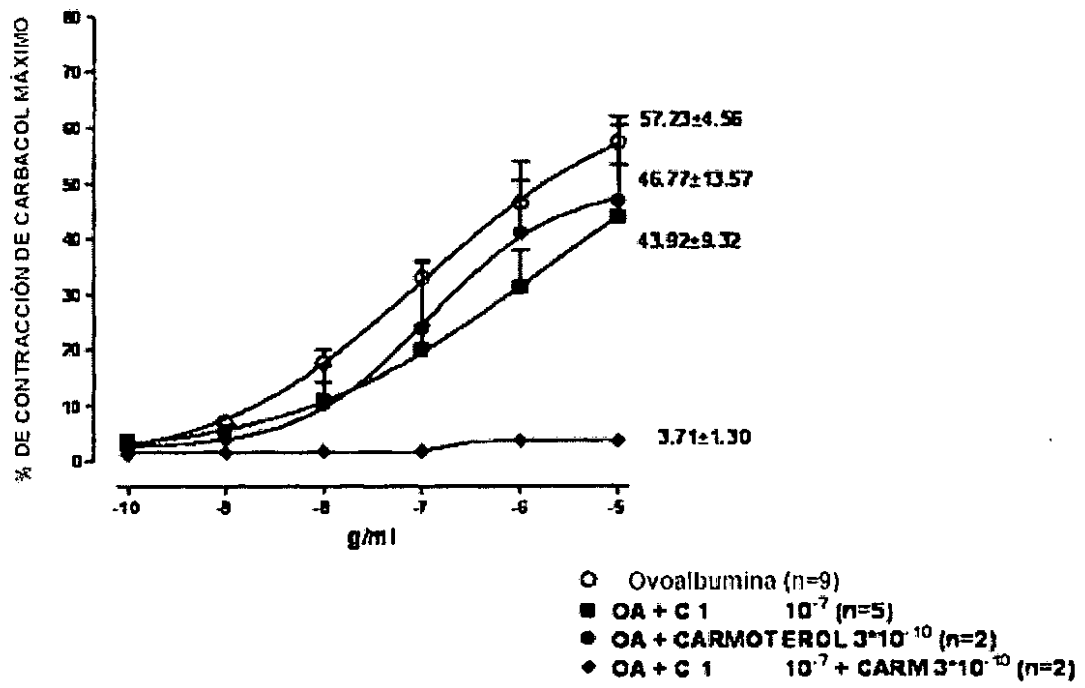


FIGURA 1

69



(43) International Publication Date
12 August 2010 (12.08.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/089107 A1

PCT

- (51) International Patent Classification:
C07D 213/61 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
C07D 213/89 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2010/000676
- (22) International Filing Date:
4 February 2010 (04.02.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
09001660.1 6 February 2009 (06.02.2009) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): AMARI, Gabriele [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). ARMANI, Elisabetta [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). DELCANALE, Maurizio [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).
- (74) Agent: BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.R.L.; Via Plinio 63, I-20129 Milano (IT).

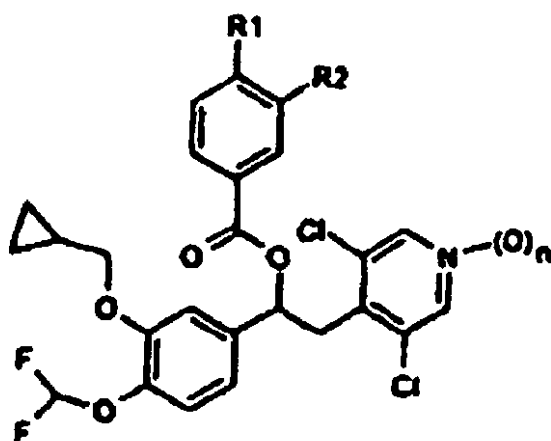
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

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

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: BENZOIC ACID (1-PHENYL-2-PYRIDIN-4-YL) ETHYL ESTERS AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to inhibitors of the phosphodiesterase 4 (PDE4) enzyme. More particularly, the invention relates to compounds that are derivative of -phenyl -2-pyridinyl alkyl alcohols, methods of preparing such compounds, compositions comprising them, combinations and therapeutic uses thereof (I) wherein n is 0 or 1; R1 and R2 may be the same or different, and are selected from the group consisting of: - linear or branched C₁-C₆ alkyl; - OR3 wherein R3 is C₁-C₆ alkyl optionally substituted by one or more C₃-C₇ cycloalkyl groups; and - HNSO₂R4 wherein R4 is C₁-C₄ alkyl optionally substituted with one or more halogen atoms or with a C₁-C₄ group, wherein at least one of R1 and R2 is HNSO₂R4. The other variables are as defined in the claims.

WO 2010/089107 A1

20

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.R.L.
Via Plinio 63
I-20129 Milano
ITALIE

**RICEVUTO IL
RECEIVED ON**

28 APR. 2011

BIANCHETTI-BRACCO-MINOJA s.r.l.

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

22.04.2011

Applicant's or agent's file reference
SCB 1259-1 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2010/000676

International filing date (day/month/year)
04.02.2010

Priority date (day/month/year)
06.02.2009

Applicant
CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



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

Authorized Officer

Cardenas, Claudette

Tel. +31 70 340-3370



21

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SCB 1259-1 PCT	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2010/000676	International filing date (day/month/year) 04.02.2010	Priority date (day/month/year) 06.02.2009	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D213/61			
Applicant CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>10</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>6</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☒ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 16.11.2010		Date of completion of this report 22.04.2011	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Lange, Tim Telephone No. +31 70 340-2475 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/000676

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

1-38 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 filed with telefax on 16-11-2010

Drawings, Sheets

1 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☒ the claims, Nos. 1-18 as published
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

73

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2010/000676

Box No. II	Priority
1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested: ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)). ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)). 2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date. 3. Additional observations, if necessary: <u>see separate sheet</u>	

Box No. 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	<u>1-18</u>	
	No: Claims		
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-18</u>	
	No: Claims		
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18</u>	
	No: Claims		
2. Citations and explanations (Rule 70.7):			
<u>see separate sheet</u>			

Box No. VI	Certain documents cited
1. Certain published documents (Rule 70.10)	
and /or	
2. Non-written disclosures (Rule 70.9)	
<u>see separate sheet</u>	

Handwritten signature

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/000676

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

XS

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2010/000676

1 **Reference** is made to the following documents:

- D1 WO 2009/018909 A (CHIESI FARMA SPA [IT]; DELCANALE MAURIZIO [IT]; AMARI GABRIELE [IT]; A) 12 February 2009 (2009-02-12)
- D2 WO 2008/006509 A (CHIESI FARMA SPA [IT]; AMARI GABRIELE [IT]; ARMANI ELISABETTA [IT]; GH) 17 January 2008 (2008-01-17)
- D3 WO 95/01338 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB [DE]; AMSCHLER HERMANN [DE]) 12 January 1995 (1995-01-12)
- D4 ODINGO J O: "Inhibitors of PDE4: A review of recent patent literature", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 15, no. 7, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 773-787, XP002413778, ISSN: 1354-3776

Amendments:

2 In response to the written opinion the applicant has filed new claims 1-18.
The following table gives an overview of the changes:

	before	now	basis
Claim 1	formula (I) and "addition complexes" thereof	"addition complexes" deleted	Art. 6 PCT
Claim 8	process involving "alcohol (14)"	process involving "alcohol (+)-(14)"	description, page 4/line 18
Claim 11	"A combination according to claim 9.."	"A combination according to claim 10.."	Rule 91.1 PCT

76

Claim 12	"...or a combination according to claims 9 or 10..."	"...or a combination according to claims 10 or 11..."	Rule 91.1 PCT
Claim 15	"...a composition according to claim 11"	"... a composition according to claim 12..."	Rule 91.1 PCT
Claim 16	"...the composition of claim 11"	"...the composition of claim 12..."	Rule 91.1 PCT
Claims 17, 18	"The use of a compound...for treatment"	"A compound for use in the treatment"	Rule 39.1(iv), Rule 67.1(iv)

- 2.1 The amendments are complying with the requirements of Article 19(2), 34(2) (b) PCT.

Re Item II

Priority

- 3 The validity of the priority is acknowledged, as the European Patent Office acting as ISA is in possession of the priority document and was thus able to check the validity of the priority.
- 3.1 The validity of the priority is highly relevant for the assessment of the inventive step of claims 1-18 due to the existence of the intermediate document D1.
- 3.2 In the written opinion (WOISA) the examiner had previously assessed the priority NOT to be valid. The examiner was at first sight of the opinion that the priority document (EP09001660, filed 06.02.2009) only discloses the claimed subject-matter in racemic form. However, as the applicant in his reply to the WOISA rightly pointed out, the priority document mentions the (-)-enantiomer of formula (I) (claim 3 of priority document), mentions the (-) enantiomer to be the more potent one (page 3, lines 1-3) and even discloses the chiral resolution to the (-) formula (I) compounds (Scheme 1, page 13).

27

- 3.3 In conclusion, **the claimed priority of the present application is valid** and document D1 as intermediate document (see Item VI) is too late to be used for inventive step assessment.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty and inventive step

4 Novelty

- 4.1 The subject-matter of claims 1-18 **is new** in the sense of Article 33(2) PCT.
- 4.2 The prior art document D2 discloses: Vinyl benzoates having two aryl substituents on the vinyl moiety. Noteworthy is the disclosure of [(Z)-1-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-phenyl)-2-(3,5-dichloro-pyridin-4-yl)-vinyl]-3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-benzoate (see 16, compound "CHF 5514"). D2 discloses such compounds to be PDE4 inhibitors (D2, abstract).
- 4.3 One difference between the present application and the prior art disclosure D2 is that the benzoic acid moiety in D2 carries at least one alkylsulfonylamino group, a further difference is that this application concerns ethyl-benzoates, whereas D2 concerns vinyl-benzoates.
- 4.4 Due to these differences, the subject matter of claims 1-18 is novel over D2.
- 4.5 For completeness sake the other prior art documents D3-D4 are mentioned. These documents disclose PDE-IV inhibitors, which is also the mode of action of the presently claimed compounds. However, the structures of D3-D4 are remote from the presently claimed subject matter, hence claims 1-18 are also novel over these documents.

4.6 In summary, claims 1-18 are novel.

5 **Inventive step**

5.1 The subject-matter of claims 1-18 *involves an inventive step* in the sense of Article 33(3) PCT.

5.2 Document D2 is considered the closest prior art. D2 discloses: Vinyl benzoates having two aryl substituents on the vinyl moiety. Noteworthy is the disclosure of [(Z)-1-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-phenyl)-2-(3,5-dichloro-pyridin-4-yl)-vinyl]-3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-benzoate (see 16, compound "CHF 5514"). D2 discloses such compounds to be PDE4 inhibitors (D2, abstract).

5.3 One difference between the present application and the prior art disclosure D2 is that the benzoic acid moiety in D2 carries at least one alkylsulfonylamino group, a further difference is that this application concerns ethyl-benzoates, whereas D2 concerns vinyl-benzoates. A third difference is, that the compounds of this application are chiral and only one enantiomer is claimed.

5.3.1 The technical effect of these differences is not known.

5.3.2 The objective technical problem to be solved when departing from D2 as the closest prior art thus is: provision of alternative PDE-IV inhibitors.

5.3.3 The solution as presented in this application does involve an inventive step. As put forward in point 5.3, it requires the skilled person to make at least three structural changes to arrive at the presently claimed compounds when departing from the compounds disclosed in D1, and it involves an inventive step to do so.

5.4 Therefore, the subject matter of the **claims 1-18 is inventive**.

Re Item VI

Certain documents cited

5.5 D1 is an intermediate document, published between priority and filing of the present application. D1 discloses:

- a) (3-Cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-benzoic acid 1-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-phenyl)-2-(3,5-dichloro-pyridin-4-yl)ethyl ester as unspecified stereoisomer, see pages 14,36; example 11;
- b) 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-benzoic acid 1-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-phenyl)-2-(3,5-dichloro-1-oxy-pyridin-4-yl)ethyl ester as unspecified stereoisomer, see pages 15,38; example 14;
- c) 3-cyclopropylmethoxy-4-methanesulfonylamino-benzoic acid 1-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy)-phenyl-2-(3,5-dichloro-1-oxy-pyridin-4-yl)ethyl ester as unspecified stereoisomer, see page 19; example 69;
- d) 1-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy)-phenyl-2-(3,5-dichloro-pyridin-4-yl)**ethanol** as intermediate;; page 32; example 2b; table 2;
- e) 1-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy)-phenyl-2-(3,5-dichloro-1-oxy-pyridin-4-yl)**ethanol**, see page 48; example 18; table 7;
- f) The combination of above compounds with additional drugs, see claim 16;
- g) Pharmaceutical compositions with above compounds, see claims 14-16;
- h) Above compounds as medicaments, see claim 18;
- i) The use of above compounds in treatment of asthma and COPD, see claims 20-21;
- j) The use in kits as e.g. nebulizers, page 27, line 24 - line 28;
- k) The use against dermatitis and rhinitis, page 28, line 23.

80

- 5.6 The difference between the present application, claims 1-3, 8-18 and the prior art D1 is that this application claims the (-) enantiomer (or the (S) enantiomer in case of claim 8), whereas D1 only discloses the same subject matter in stereo-unspecific manner.
- 5.6.1 Applying the principle that a drug in chiral form is considered novel over a drug in racemic form, the present application being directed towards the (-) enantiomer is new subject matter over the disclosure in D1 directed towards the racemic form.
- 5.6.2 Document D1 therefore is not relevant for novelty. Being an intermediate document, D1 is also not relevant for inventive step assessment (see validity of claimed priority, Item II)

Re Item VIII.

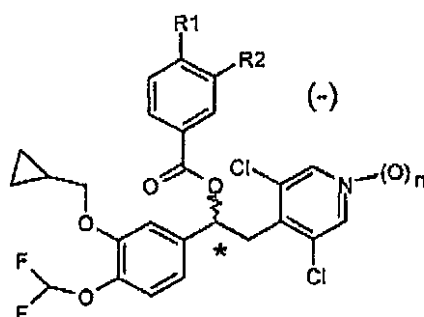
Certain observations on the international application

- 6 The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claim 8 is not clear:
- 6.1 Claim 8 is not clear, as it is defined as "a process for preparation of claim 1 compounds..". Claim 1 is directed towards formula (I) compounds as one single enantiomer, the (-) enantiomer.
- 6.2 The process as defined in claim 8 involves two intermediates in chiral form, (+)-7 and (-)-9. These compounds are enantiomers of each other.
- 6.3 The use of both in the process cannot lead to formula (I) compounds, since one of the enantiomers MUST lead to the (+)-formula (I) compounds, which are not claimed. Hence there is a lack of clarity.

1

CLAIMS

1. A compound of general formula (I) as (-) enantiomer



(I)

wherein:

n is 0 or 1;

R1 and R2 may be the same or different, and are selected from the

group consisting of:

- linear or branched C₁-C₆ alkyl, optionally substituted by one or more halogen atoms;

- OR3 wherein R3 is a linear or branched C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one or more halogen atoms or C₃-C₇ cycloalkyl groups; and

- HNSO₂R4 wherein R4 is a linear or branched C₁-C₄ alkyl optionally substituted with one or more halogen atoms,

wherein at least one of R1 and R2 is HNSO₂R4, the pharmaceutically acceptable inorganic or organic salts, hydrates and solvates.

2. A compound according to claim 1, wherein R1 is HNSO₂R4, wherein

R4 is methyl, R2 is OR3, wherein R3 is cyclopropylmethyl and n is 0.

3. A compound according to claim 1, wherein R1 is HNSO₂R4, wherein

R4 is methyl, R2 is OR3, wherein R3 is cyclopropylmethyl and n is 1.

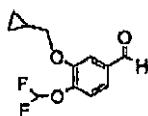
4. A compound according to claim 1, wherein R1 is OR3, R2 is HNSO₂R4

wherein R4 is methyl and n is 1.

82

2

5. A compound according to claim 1, wherein R1 is methyl, R2 is HNSO₂R4 wherein R4 is methyl and n is 1.
6. A compound according to claim 1, wherein both R1 and R2 are HNSO₂R4, wherein R4 is methyl and n is 0.
7. A compound according to claim 1, wherein both R1 and R2 are HNSO₂R4, wherein R4 is methyl and n is 1.
8. A process for the preparation of compounds as defined in claims 1 to 7, comprising the step of reacting aldehyde (1)



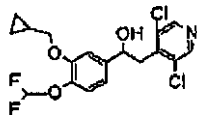
(1)

with methyldichloropyridine (2)



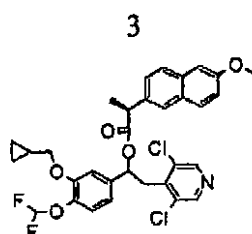
(2)

to obtain racemic alcohol (3) which is optionally oxidized to the corresponding N-oxide derivative (4)



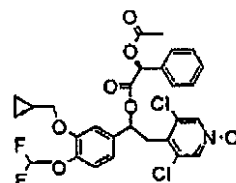
(3)

condensing (3) or (4) with a chiral acid such as (S)-naproxen or (S)-acetylmandelic acid to obtain, respectively, a diastereomeric mixture (10)



(10)

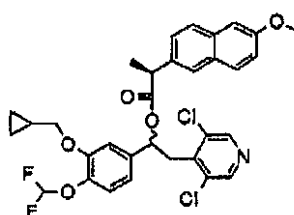
or (5),



(5)

5

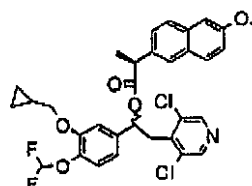
separating the diastereoisomeric mixture (10) or (5) into two single diastereoisomers respectively (11)



(11)

10

and (13)

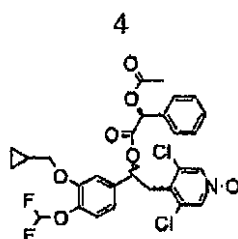


(13)

15

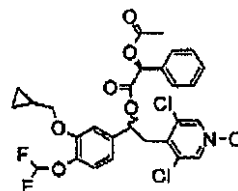
or (6)

84



(6)

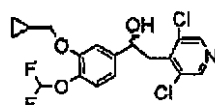
and (8)



(8)

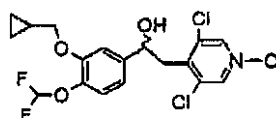
by chromatography, or crystallization, giving after cleavage, alcohol (+)

(14)



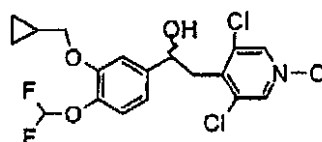
(14)

or (+) (7)



(7)

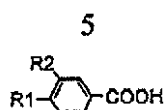
and (-) (9)



(9)

20 and then reacting compound (+) (14) or (+) (7) with the suitable benzoic acid (15)

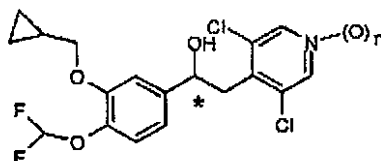
85



(15)

to give compounds of general formula (I), wherein R1 and R2 are as defined in claim 1.

- 5 9. A compound of general formula (II)



(II)

wherein n is as defined in claim 1 and the carbon atom represented with an asterisk below show a (S) configuration.

- 10 10. A combination of a compound of formula (I) as defined in claims 1 to 7 with a second pharmaceutical active component selected from the classes of β 2 agonists, M3 antagonists and corticosteroids.
11. A combination according to claim 10, wherein the second active component is formoterol or carmoterol.
- 15 12. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as defined in claims 1 to 7, or a combination according to claims 10 or 11, and one or more pharmaceutically acceptable carriers and/or excipients.
13. A compound of formula (I) as defined in claims 1 to 7, as a medicament.
- 20 14. A compound of formula (I) as defined in claims 1 to 7, for the prevention and/or treatment of a disease of the respiratory tract characterized by airway obstruction such as asthma and COPD.
15. A device comprising a pharmaceutical composition according to claim 12.
- 25 16. A kit comprising the pharmaceutical compositions of claim 12 and a

6

device which may be a single- or multi-dose dry powder inhaler, a metered dose inhaler or a soft mist nebulizer.

17. A compound of formula (I) as defined in claims 1 to 7, for use in the prevention and/or treatment of allergic rhinitis.

5 18. A compound of formula (I) as defined in claims 1 to 7, for use in the prevention and/or treatment of atopic dermatitis.

87

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

No. de solicitud internacional

PCT/EP2010/000676

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1 WO 2009/018909 A (CHIE81 FARMA SPA [IT]; DELCANALE MAURIZIO [IT]; AMARI GABRIELE [IT]; A) 12 de Febrero de 2009 (2009-02-12)

D2 WO 2008/006509 A (CHIESI FARMA SPA [IT]; AMARI GABRIELE [T]; ARMANI ELISABETTA [IT]; GH) 17 de Enero de 2008 (2008-01-17)

D3 WO 95/01338 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB [DE]; AMSCHLER HERMANN [DE]) el 12 de Enero de 1995 (1995-01-12)

D4 ODINGO JO: "Inhibitors of PDE4: A review of recent patent literature", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA-HEALTHCARE, GB, vol. 15, no. 7,1 de Enero de 2005 (2005-01-01), páginas 773-787, XP002413778, ISSN: 1354-3776

Enmiendas:

2 En respuesta a la opinión escrita el solicitante ha presentado nuevas reivindicaciones 1-18. La tabla siguiente da una descripción de los cambios:

	Antes	Ahora	Base
Reivindicación 1	fórmula (I) y "complejos de adición" del mismo	"complejos de adición" eliminado	Art. 6 del PCT

88

Reivindicación 8	proceso que involucra "alcohol (14)"	Proceso que involucra "alcohol (+)-(14)"	Descripción, página 4/línea 18
Reivindicación 11	"Una combinación de conformidad con la reivindicación 9..."	"Una combinación de conformidad con la reivindicación 10..."	Regla 91.1 del PCT
Reivindicación 12	"..., o una combinación de conformidad con las reivindicaciones 9 o 10..."	"..., o una combinación de conformidad con las reivindicaciones 10 o 11..."	Regla 91.1 del PCT
Reivindicación 15	"... una composición de conformidad con la reivindicación 11"	"... una composición de conformidad con la reivindicación 12"	Regla 91.1 del PCT
Reivindicación 16	"... la composición de la reivindicación 11"	"... la composición de la reivindicación 12"	Regla 91.1 del PCT
Reivindicaciones 17, 18	"El uso de un compuesto... para el tratamiento"	"Un compuesto para usarse en el tratamiento"	Regla 39.1 (iv), Regla 67.1 (iv)

2.1 Las enmiendas se encuentran de conformidad con los requerimientos del Artículo 19(2), 34(2) (b) del PCT.

Re Punto II

Prioridad

89

3 Se reconoce la validez de la prioridad, puesto que la Oficina Europea de Patentes que actúa como ISA se encuentra en posesión del documento de prioridad y así pudo comprobar la validez de la prioridad.

3.1 La validez de la prioridad es altamente relevante para la valoración del paso inventivo de las reivindicaciones 1-18 debido a la existencia del documento intermedio D1.

3.2 En la opinión escrita (WOISA) el examinador había determinado previamente la prioridad de manera que era NO válida. El examinador era en una primera revisión de la opinión de que el documento de prioridad (EP09001660, presentado el 06.02.2009) solamente describe la materia objeto reivindicada en forma racémica. Sin embargo, como el solicitante en su contestación a WOISA precisó correctamente, las menciones del documento de prioridad el (-)-enantiómero de la fórmula (I) (reivindicación 3 del documento de prioridad), menciona el (-) enantiómero que es más potente (página 3, líneas 1-3) e incluso describe la resolución quiral para los (-) compuestos de la fórmula (I) (Esquema de reacción 1, página 13).

3.3 En conclusión, **la prioridad reivindicada de la presente solicitud es válida** y el documento D1 como documento intermedio (ver Punto VI) es demasiado atrasado para ser utilizado para la determinación del paso inventivo.

Re punto V

Declaración fundamentada con respecto a la novedad y etapa inventiva

4 Novedad

4.1 La materia objeto de las reivindicaciones 1-18 **es nueva** en el sentido del artículo 33(2) del PCT.

4.2 El documento D2 del arte previo describe: Benzoatos de vinilo que tienen dos sustituyentes de arilo en la fracción de vinilo. Se hace notar la descripción del [(Z)-1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)]-vinil]-3-ciclopropilmetoxi-

4-difluorometoxi-benzoato (ver 16, compuesto "CHF 5514"). D2 describe tales compuestos de forma que son inhibidores de PDE4 (D2, resumen).

4.3 Una diferencia entre la presente solicitud y la descripción del arte previo D2 es que la fracción de ácido benzoico en D2 lleva por lo menos a un grupo alquilsulfonilamino, otra diferencia es que esta solicitud se refiere a etil-benzoatos, mientras que D2 se refiere vinil-benzoatos.

4.4 Debido a estas diferencias, la materia objeto de las reivindicaciones 1-18 es nueva con respecto a D2.

4.5 Con el propósito de estar más completo se mencionan otros documentos del arte previo D3-D4. Estos documentos describen inhibidores de PDE-IV, lo cual es el modo de la acción de los compuestos de la presente reivindicación. Sin embargo, las estructuras de D3-D4 están alejadas de la materia objeto actualmente reivindicada, de ahí que las reivindicaciones 1-18 también son nuevas con respecto a estos documentos.

4.6 En resumen las reivindicaciones 1-18 son nuevas.

5 Etapa inventiva

5.1 La materia objeto de las reivindicaciones 1-18 involucra una etapa inventiva en el sentido del artículo 33 (3) del PCT.

5.2 El documento D2 se considera el arte previo más cercano. D2 describe: Benzoatos de vinilo que tienen dos sustituyentes de arilo en la fracción de vinilo. Es significativa la descripción de [(Z)-1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-vinil]-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoato (ver 16, compuesto "CHF 5514"). D2 describe tales compuestos de forma que son inhibidores de POE4 (D2, resumen).

5.3 Una diferencia entre la presente solicitud y la descripción del arte previo D2 es que la fracción del ácido benzoico en D2 porta por lo menos un grupo alquilsulfonilamino, otra diferencia es que esta solicitud se refiere a etil-benzoatos, mientras que D2 se refiere a

a1

vinil-benzoatos. Una tercera diferencia es que los compuestos de esta solicitud son quirales y solamente se reivindica un enantiómero.

5.3.1 El efecto técnico de estas diferencias no es conocido.

5.3.2 El problema técnico objeto que se solucionará cuando se parte de D2 como el arte previo más cercano es de esta manera: el suministro de inhibidores de PDE-IV alternativos.

5.3.3 La solución de acuerdo lo presentado en esta solicitud involucra una etapa inventiva. De acuerdo a lo propuesto en el punto 5.3, se requiere que una persona experimentada en la técnica realice por lo menos tres cambios estructurales para arribar a los compuestos actualmente reivindicados cuando se parte de los compuestos descritos en D1, de esa manera involucra una etapa inventiva.

5.4 Por lo tanto, la materia objeto de las **reivindicaciones 1-18 es inventiva.**

Re Punto VI

Ciertos documentos citados

5.5 D1 es un documento intermedio, publicado entre la prioridad y la presentación de la presente solicitud. D1 describe:

a) 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido (3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoico como un estereoisómero no especificado, ver páginas 14,36; ejemplo 11;

b) 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoico como estereoisómero no especificado, ver páginas 15,38; ejemplo 14;

c) 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi)-fenil-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico como un estereoisómero no especificado, ver página 19; ejemplo 69;

a2

d) 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi)-fenil-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-**etanol** como intermediario; página 32; ejemplo 2b; tabla 2;

e) 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi)-fenil-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)**etanol**, ver página 48; ejemplo 18; tabla 7;

f) La combinación de los compuestos anteriores con fármacos adicionales, ver reivindicación 16;

g) Las composiciones farmacéuticas con los compuestos anteriores, ver reivindicaciones 14-16;

h) Los compuestos anteriores como medicamentos, ver la reivindicación 18;

i) El uso de los compuestos anteriores en el tratamiento de asma y COPD, ver reivindicaciones 20-21;

j) El uso en kits como por ejemplo nebulizadores, página 27, línea 24 - línea 28;

k) El uso contra dermatitis y rinitis, página 28, línea 23.

5.6 La diferencia entre la presente solicitud, reivindicaciones 1-3, 8-18 y el arte previo D1 es que esta solicitud reivindica el (-) enantiómero (o el (S) enantiómero en caso de la reivindicación 8), mientras que D1 solamente describe la misma materia objeto en una manera estereo-no específica.

5.6.1 Al aplicar el principio de que un fármaco en forma quiral es considerado nuevo sobre un fármaco en forma racémica, la presente solicitud que es dirigida hacia el (-) enantiómero es una materia objeto nueva con respecto a la descripción en D1 dirigida hacia la forma racémica.

5.6.2 El documento D1 por lo tanto no es relevante para la novedad. Siendo un documento intermedio, D1 tampoco es relevante para la determinación del paso inventivo (ver validez de la prioridad reivindicada, Punto II)

Re Punto VIII.

Ciertas observaciones con respecto a la solicitud internacional

6 La solicitud no cumple con los requerimientos del artículo 6 del PCT, debido a que la reivindicación 8 no es clara:

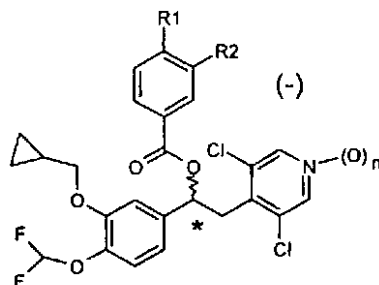
6.1 La reivindicación 8 no es clara, puesto que se define como "un proceso para la preparación de los compuestos de la reivindicación 1... ". La reivindicación 1 se dirige hacia compuestos de la fórmula (I) como un solo enantiómero, el (-) enantiómero.

6.2 El proceso de acuerdo a lo definido en la reivindicación 8 involucra dos intermediarios en forma quiral, (+)-7 y (-)-9. Estos compuestos son enantiómeros uno de otro.

6.3 Uso de ambos en el proceso no puede conducir a los compuestos de la fórmula (I), puesto que uno de los enantiómeros DEBE conducir a los compuestos de la (+)-fórmula (I), los cuales no están reivindicados. Por lo tanto existe una carencia de claridad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I) como (-) enantiómero



(I)

caracterizado porque:

n es 0 o 1;

R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes, y son seleccionados del grupo que consiste de:

- alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, substituido opcionalmente por uno o más átomos de halógeno;

- OR₃ en donde R₃ es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno o grupos cicloalquilo C₃-C₇; y

- HNSO₂R₄ en donde R₄ es un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno,

en donde por lo menos uno de R¹ y R² es HNSO₂R₄, las sales inorgánicas u orgánicas, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ es HNSO₂R₄, en donde R₄ es metilo, R² es OR₃, en donde R₃ es ciclopropilmetilo y n es 0.

HOJA ENMENDADA

95

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R1 es HNSO₂R4, en donde R4 es metilo, R2 es OR3, en donde R3 es ciclopropilmetilo y n es 1;

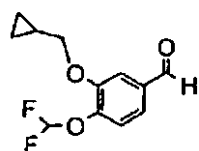
4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R1 es OR3, R2 es HNSO₂R4 en donde R4 es metilo y n es 1.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R1 es metilo, R2 es HNSO₂R4, en donde R4 es metilo y n es 1.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque ambos R1 y R2 son HNSO₂R4 en donde R4 es metilo y n es 0.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque ambos R1 y R2 son HNSO₂R4, en donde R4 es metilo y n es 0.

8. Un proceso para la preparación de los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque comprende el paso de reaccionar el aldehído (1)

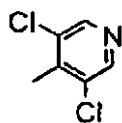


(I)

con metildicloropiridina (2)

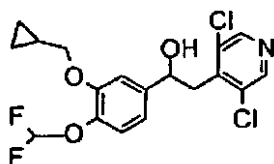
HOJA ENMENDADA

96



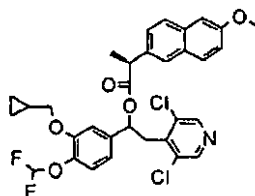
(2)

para obtener el alcohol racémico (3) que es opcionalmente oxidado al derivado de N-óxido correspondiente (4)



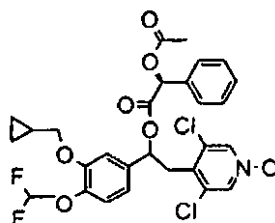
(3)

mediante la condensación de (3) ó (4) con un ácido quiral tal como (S)-naproxeno o ácido (S)-acetilmandélico para obtener respectivamente, una mezcla diastereomérica (10)



(10)

o (5)



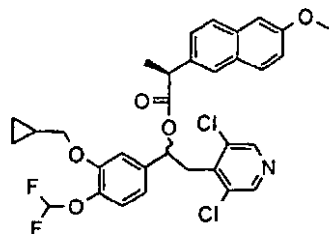
(5)

mediante la separación de la mezcla diastereomérica (10) o (5)

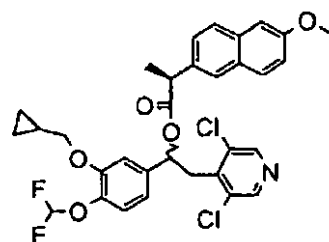
HOJA ENMENDADA

97

en dos diastereoisómeros solos respectivamente (11)

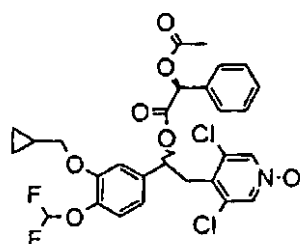


y (13)



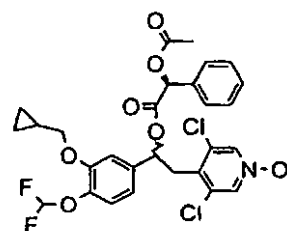
(13)

o (6)



(6)

y (8)



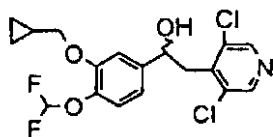
(8)

por cromatografía, o cristalización, después de la división se

HOJA ENMENDADA

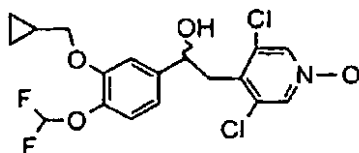
98

obtiene, el alcohol (+) (14)



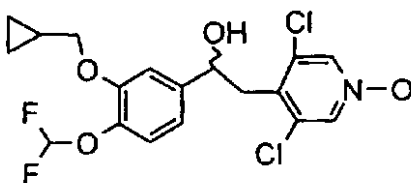
(14)

o (+) (7)



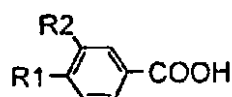
(7)

y (-) (9)



(9)

y después reaccionar el compuesto (+) (14) o (+) (7) con el ácido benzoico apropiado (15)



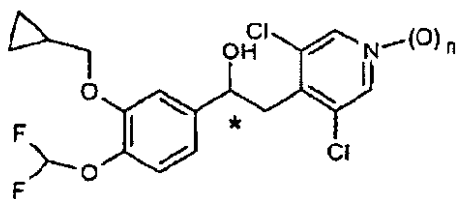
(15)

para dar los compuestos de la fórmula general (I), en donde R1

HOJA ENMENDADA

y R2 son de conformidad con la reivindicación 1.

9. Un compuesto de la fórmula (II)



(II)

caracterizado porque n es de conformidad con la reivindicación 1 y el átomo de carbono representado con un asterisco abajo muestra una configuración (S).

10. Una combinación de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera con las reivindicaciones 1 a 7 caracterizada porque tiene un segundo componente farmacéutico activo seleccionado de las clases de agonistas β_2 , antagonistas M3 y corticoesteroides.

11. Una combinación de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el segundo componente activo es formoterol o carmoterol.

12. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera con las reivindicaciones 1 a 7, o una combinación de conformidad con cualquiera con las reivindicaciones 10 u 11, y uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con

cualquiera con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque es un medicamento.

14. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque es para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio caracterizada por obstrucción de vías aéreas tales como asma y COPD.

15. Un dispositivo caracterizado porque comprende una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12.

16. Un kit caracterizado porque comprende las composiciones farmacéuticas de conformidad con la reivindicación 12 y un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de una sola dosis o múltiples dosis.

17. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque es para uso en la prevención y/o tratamiento de rinitis alérgica.

18. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque es para uso en la prevención y/o tratamiento de dermatitis atópica.

HOJA ENMENDADA

101

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT

☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐