



No. 11-095069-00000-0000

Fecha: 2011-07-28 16:21:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PATENTE DE INVENCION

11-95069

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO PIRROLOPIRIMIDINDIONA DIMERICA Y SU USO EN TERAPIA DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 519/0071. SOLICITANTE CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.DOMICILIO Parma, Italia.74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

Cm, Rev
30-08-2011



No. 11-095069-00000-0000

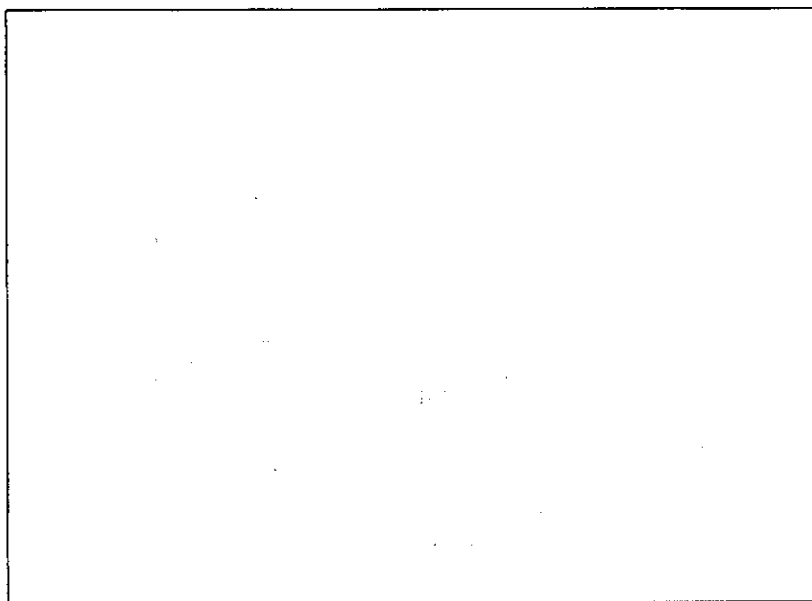
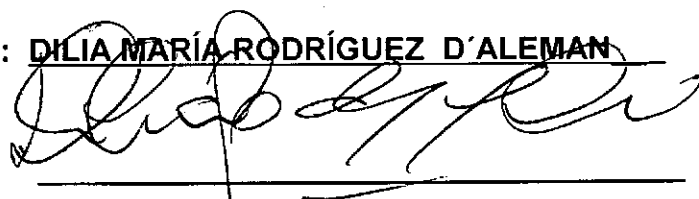
Fecha: 2011-07-28 16:21:41
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 57

**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, 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 41.654.882 TP 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER HOJA ANEXA Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB2010/050092</u> Fecha <u>22 de enero de 2010</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/086638 A1</u> Fecha <u>05 de agosto de 2010</u>			
6 TITULO (54) <u>PIRROLOPIRIMIDINDIONA DIMERICA Y SU USO EN TERAPIA DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 519/00</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Gran Bretaña</u> <u>Gran Bretaña</u>	(32) Fecha <u>30 de enero de 2009</u> <u>11 de mayo de 2009</u>	(31) Número de Solicitud <u>0901616.3</u> <u>0908068.0</u>
9 Comprobante de pago No. <u>11-68276</u> Fecha <u>14 de julio de 2011</u>			

- ☐ 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'ALEMANFIRMA: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXO
INVENTORES

1.) EDWARDS, Christine

(Argenta Discovery Limited, 8-9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, Gran Bretaña);

2.) KULAGOWSKI, Janus

(Argenta Discovery Limited, 8-9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, Gran Bretaña)

3.) FINCH, Harry

(Argenta Discovery Limited, 8-9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, Gran Bretaña).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068276

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. 11-095069- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 16:21:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57

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 - 17:01:44

3

P-3021

Clarke, Modet & Co. Colombia Ltda.

PROPIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR

Apartado Aéreo 92397

Santafé de Bogotá, Colombia

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 enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, 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 prórrogas, 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 de diciembre de 2000 de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

an organization existing under the laws of Italy

and in present execution of its business activity, domiciled at

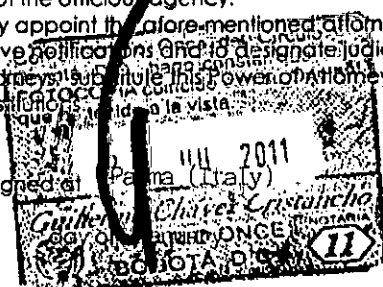
Via Palermo, 26/A - PARMA, Italy

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 objet 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 above-mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute his power of Attorney and to revoke such substitutions, in full and in view.

Granted and signed at Parma (Italy)

on this 31st



of 2000

Firma / signature

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.

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.
Para todos los demás países el Señor Consul de Colombia o ante quien se debe expedir una certificación dejando constancia de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

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. _____
(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 _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(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.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

**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 autorizzato dal Notaio.....

4. Causa.....
Ginlio Olmans fu Giorgio Notarizio
Parma

5. a vista.....
7. a vista.....
8. a vista.....
9. a vista.....
Tribunale.....

15 FEB. 2000

88/2000

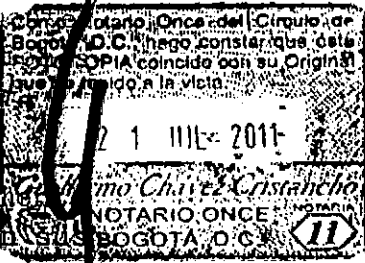
10. firma.....

IL PROCURATORE della REPUBBLICA
ADRIANO GIOVANNI PANEBIANCO

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

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

y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa en
actos oficiales.
El Consul no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE 1077
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO 4545

Fernando Alzate Donoso

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 19 P 12:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

028688

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Certificación N° 192

(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.

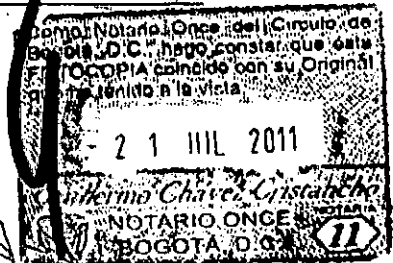
El Cònsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

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
Cònsul General de Colombia



6

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

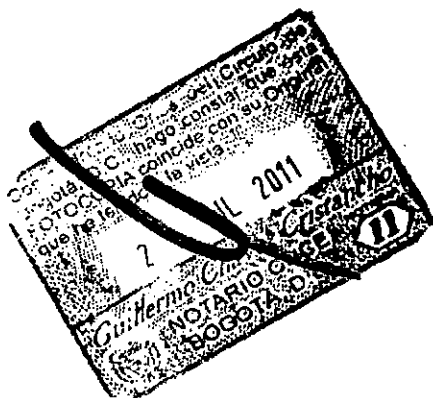
2000 MAR 19 *2000/29*

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

028689

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



~~19~~
P. 662

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

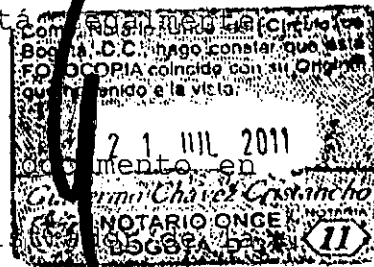
FIRMADO: ILEGIBLE.

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 05/10/60

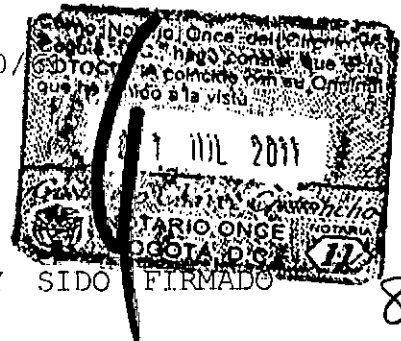
1. PAIS: ITALIA

EL PRESENTE ACTO PUBLICO

2. EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO HAY SIDO FIRMADO

POR: GIULIO ALMANSI

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO



Handwritten signature

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

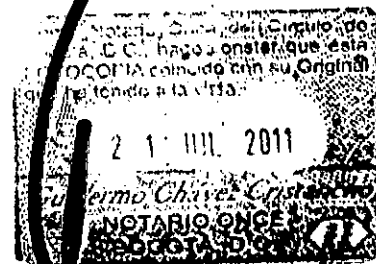
4. LLEVA EL SELLO DE GIULIO ALMANSI FU GIORGIO,
NOTARIO DE PARMA
5. CERTIFICADO EN PARMA
6. EL 15 DE FEBRERO DE 2000
7. POR EL PROCURADOR DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE
PARMA
8. BAJO EL NO 88/2000
9. SELLO: DE LA PROCURADURÍA - TRIBUNAL DE PARMA
10. FIRMADO: GIOVANNI PANEBIANCO. HAY SELLO DE LA
PROCURADURÍA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

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
BOGOTÁ BAJO EL NO. 028688 DEL 10 DE MARZO DE 2000.-

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



9

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
032682
CUNAFIRMA APARECIENTE
DOCUMENTO DESEMPERADO
LAS EMBELLACIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 12 58

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

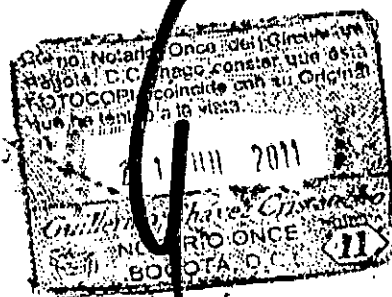
SIGUE CERTIFICACIÓN EN ESPAÑOL EXPEDIDA POR EL
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN BAJO EL NO. 172
SOBRE LA EXISTENCIA LEGAL DE CHIESI FARMACETICIS S.p.A.
Y DEL CARGO DEL SEÑOR PAOLO CHIESI.

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

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



10

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

032683

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 P 12:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) que es un inhibidor de la elastasa del neutrófilo humano, útil para el tratamiento por inhalación de la inflamación pulmonar.

5

PIRROLOPIRIMIDINDIONA DIMERICA Y SU USO EN TERAPIA DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Campo de la Invención

5 Esta invención se refiere a un compuesto de 3,4,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,5-diona sustituida, específica, que es un inhibidor de la elastasa del neutrófilo humano, y su uso en terapia de las enfermedades respiratorias por la administración inhalada.

10 Antecedentes de la Invención

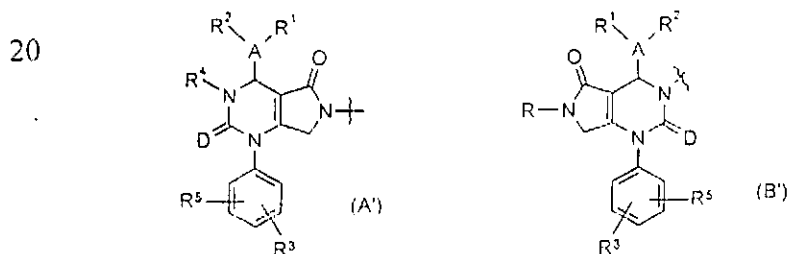
La elastasa del neutrófilo humano (HNE) es una serina-proteinasa de 32 kDa encontrada en los gránulos azurofílicos de los neutrófilos. La misma tiene un papel en la degradación de una amplia gama de proteínas de la matriz extracelular, incluyendo la
15 fibronectina, laminina, proteoglicanos, colágenos del Tipo III y del Tipo IV así como la elastina (Bieth, G. en *Regulation of Matrix accumulation*, Mecham, R. P. (Eds), Academic Press, NY, USA 1986, 217-306). La HNE ya se ha considerado que desempeña un papel importante en la homeostasis por medio de la reparación y
20 el desecho de los tejidos dañados a través de la degradación de las proteínas estructurales del tejido. También es relevante en la defensa contra la invasión de las bacterias por medio de la degradación del cuerpo bacteriano. Además de sus efectos sobre los tejidos de la matriz, la HNE ha sido implicada en la
25 regulación ascendente de la expresión del gen IL-8 y también induce la liberación de IL-8 desde las células epiteliales del pulmón. En los modelos de animales de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica inducida por la exposición al humo del tabaco, tanto los inhibidores de moléculas pequeñas como los
30 inhibidores de proteínas de HNE inhiben la respuesta inflamatoria

y el desarrollo de enfisema (Wright J. L. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, 166, 954-960; Churg, A. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, 168, 199-207). Por consiguiente, la HNE puede desempeñar un papel tanto en la destrucción de la matriz como en la amplificación de las respuestas inflamatorias en las enfermedades respiratorias crónicas en donde el influjo del neutrófilo es una particularidad característica. Realmente, la HNE se cree que desempeña un papel en varias enfermedades pulmonares, incluyendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis quística (CF), síndrome de tensión respiratoria aguda (ARDS), enfisema pulmonar, neumonía y fibrosis pulmonar. También está implicada en varias enfermedades cardiovasculares en las cuales está involucrada la remodelación del tejido, por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca y la generación de lesiones del tejido isquémico después del infarto agudo al miocardio.

La COPD es un término de cobertura que abarca tres diferentes condiciones patológicas, la totalidad de las cuales contribuyen a la limitación del flujo de aire: bronquitis crónica, enfisema y enfermedades de las vías respiratorias pequeñas. En general la totalidad de las tres existirán a grados variables en pacientes que presentan COPD, y la totalidad de las tres se pueden deber a la inflamación mediada por los neutrófilos, como está apoyado por el número incrementado de los neutrófilos observados en los fluidos de fuga bronquioalveolar (BAL) de los pacientes con COPD (Thompson, A. B.; Daughton, D.; et al. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989, 140, 1527-1537). La determinante patogénica principal en COPD ya ha sido considerada que va a ser el balance de proteasa-antiproteasa (también conocido como la "hipótesis de elastasa:anti-elastasa"), en la cual un desequilibrio de la HNE y antiproteasas endógenas tales

como la α_1 -antitripsina (α_1 -AT), el inhibidor de la proteasa de los leucocitos secretorios (SLPI) y pre-elafina conduce a varios trastornos inflamatorios de COPD. Los individuos que tienen una deficiencia genética del inhibidor de proteasa de la α_1 -antitripsina desarrollan enfisema que se incrementa en la severidad durante el transcurso del tiempo (Laurrell, C. B.; Eriksson, S *Scand. J. Clin. Invest.* 1963 15, 132-140). Un exceso de HNE por lo tanto es destructivo, conduciendo a la ruptura de la morfología pulmonar con pérdida de elasticidad y la destrucción de las fijaciones alveolares de las vías respiratorias en el pulmón (enfisema) mientras que simultáneamente se incrementa la permeabilidad microvascular y la hipersecreción de moco (bronquitis crónica).

La publicación de la patente internacional WO2007/129060 se refiere, *inter alia*, a compuestos homodiméricos o heterodiméricos de la fórmula M-L-M¹ donde L es un radical enlazador divalente y M y M¹ son cada uno independientemente un radical de la fórmula (A') o (B'):



en donde

- 25 A es arilo o heteroarilo;
 D es oxígeno o azufre;
 R¹, R², R' y R son independientemente cada uno hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₁-C₆, hidroxilo o alcoxi de C₁-C₆ o alqueniloxi de C₂-C₆, en donde alquilo de C₁-C₆ y alcoxi de C₁-C₆ pueden ser
- 30

sustituidos adicionalmente con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxí y alcoxi de C_1-C_4 ;

R y R^4 cada uno representan independientemente un radical de la fórmula $-[X]_m[Alq^1]_p-[Q]_n-[Alq^2]_q-[X^1]_k-Z$ donde

k, m, n, p y q son independientemente 0 o 1;

Alq^1 y Alq^2 cada uno representan independientemente un alquileo de C_1-C_6 sustituido opcionalmente, o un radical alquencileno de C_2-C_6 que puede contener opcionalmente un enlace de éter (-O-), tioéter (-S-) o amino (- NR^A -) en donde R^A es hidrógeno o alquilo de C_1-C_3 ;

Q representa (i) -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂, - $S^+(R^A)$ -, -N(R^A)-, -N⁺(R^A)(R^B)-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^A-, -NR^AC(=O)-, -S(O₂)NR^A-, -NR^AS(O₂)-, -NR^AC(=O)NR^B-, -NR^AC(=NR^A)NR^B-, -C(=NR^D)NR^E-, -NR^EC(=NR^D)-,

donde R^A , R^B , R^D y R^E son independientemente hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 o cicloalquilo de C_1-C_6 , o R^A y R^B , o R^D y R^E tomados junto con el nitrógeno al cual los mismos están fijados forman un radical heterocíclico monocíclico de 5 a 7 átomos del anillo que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, o (ii) un radical carbocíclico o heterocíclico, mono o bicíclico, divalente, sustituido opcionalmente, que tiene 3-6 elementos del anillo;

X representa -C(=O)-, -S(O₂)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR^A-, o -S(O₂)NR^A-,

en donde R^A es hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , o cicloalquilo de C_3-C_6 ;

X^1 representa -O-, -S-, o -NH; y

Z es hidrogeno o un radical carbocíclico o heterocíclico, mono o bicíclico, sustituido opcionalmente que

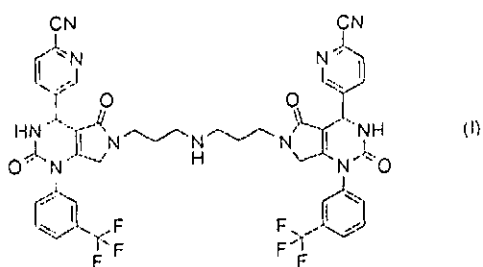
tiene 3-6 átomos del anillo.

Breve Descripción de la Invención

Esta invención se refiere a un compuesto dentro del alcance las reivindicaciones de WO2007/129060 pero no descrito específicamente allí. De manera semejante a los compuestos de WO2007/129060, el presente compuesto es particularmente útil para la aplicación pulmonar por inhalación, para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del pulmón y del tracto respiratorio. Sin embargo, el presente compuesto tiene la ventaja de un tiempo de residencia más breve en el pulmón, expresado como su vida media ($T_{1/2}$), comparado con su análogo estructural más cercano descrito en WO2007/129060, que conduce a la característica deseable de una depuración más temprana durante el cese del tratamiento.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y las sales del mismo farmacéuticamente aceptables:



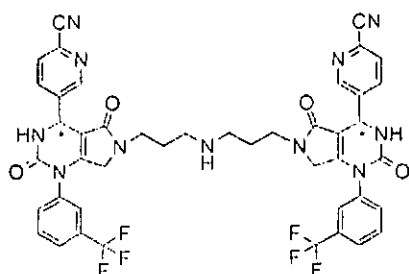
Para una revisión de las sales, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002). Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la invención incluyen las sales de adición ácida tales como el clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, acetato, diacetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

Se espera que el compuesto de la invención pueda

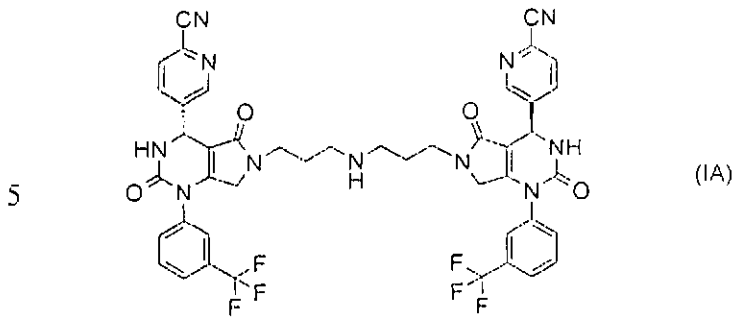
ser aislado como uno o más hidratos o solvatos, y en las formas polimórficas cristalinas sencillas o múltiples. Cualquier referencia aquí, incluyendo las reivindicaciones de aquí, a un "compuesto con el cual la invención está relacionada" o "compuesto de la invención" o "el presente compuesto", o los "compuestos de la fórmula (I)" y semejantes, incluyen la referencia a las sales, hidratos, y solvatos de tales compuestos, y las formas cristalinas de los mismos.

El término "solvato" es utilizado aquí para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención de una cantidad estequiométrica de una o más moléculas del solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" es empleado cuando el solvente es agua.

El compuesto de la invención tiene dos centros quirales indicados por los asteriscos como sigue:



Preferentemente, el compuesto de la invención tiene predominantemente la configuración R-R, (mostrada en la fórmula (IA)) en estos centros, en lugar de las configuraciones R-S y/o S-S.



Por consiguiente, las muestras preferidas del compuesto de la invención predominantemente contienen el diastereómero R-R. Por ejemplo, las muestras del compuesto de la invención pueden consistir de al menos 90 %, preferentemente de al menos 95 %, y más preferentemente del 98 % o mayor, en peso del diastereómero R-R como se muestra en la fórmula (IA), y menos de 10 %, 5 % o 2 % en peso respectivamente de otros diastereómeros.

El compuesto de la invención está propuesto para la administración pulmonar para el tratamiento o prevención de las enfermedades del tracto respiratorio en las cuales está implicada la HNE, por ejemplo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la bronquitis crónica, la fibrosis pulmonar, el síndrome de tensión respiratoria aguda (ARDS), el enfisema pulmonar, el enfisema inducido por fumar o la fibrosis quística, el asma, y la rinitis. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en un método de terapia, para el tratamiento de un paciente que padece de una condición o enfermedad del tracto respiratorio como se definió anteriormente.

Por consiguiente otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica adaptada para la administración pulmonar por inhalación, que comprende el

compuesto de la invención y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Como se explicó anteriormente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas en donde el compuesto de la invención está presente predominantemente como el diastereómero R-R (con relación a los diastereómeros S-S y R-S). Preferentemente las composiciones de la invención contienen el compuesto de la fórmula (I) como al menos 90 %, o al menos 95 %, o al menos 98 % o mayor, en peso del diastereómero R-R, y menos que 10 %, 5 % o 2 % respectivamente en peso de otros diastereómeros.

Las composiciones adecuadas para la administración por inhalación pulmonar ya son conocidas, y pueden incluir portadores y/o diluyentes que ya son conocidos para su uso en tales composiciones. La composición puede contener 0.01-99 % en peso del compuesto activo. Preferentemente, una dosis unitaria comprende el compuesto activo en una cantidad de 1 µg hasta 10 mg.

El nivel de dosificación más adecuado puede ser determinado por cualquier método adecuado conocido por una persona experta en el arte. Se entenderá sin embargo, que la cantidad específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico que es utilizado, la edad, el peso corporal, la dieta, la salud general y el sexo del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción, el uso de cualesquiera otros fármacos, y la severidad de la enfermedad que está padeciendo el tratamiento. En general, el intervalo de dosificación diaria radicará dentro del intervalo desde aproximadamente 0.001 mg

hasta aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferentemente 0.01 mg hasta aproximadamente 50 mg por kg, y aún más preferentemente 0.1 hasta 10 mg por kg, en dosis únicas o divididas. Por otra parte, puede ser necesario
5 utilizar las dosificaciones fuera de éstos límites en algunos casos.

Para el suministro por inhalación, el compuesto activo está preferentemente en la forma de micropartículas. Las mismas pueden ser preparadas por una variedad de técnicas, incluyendo el
10 secado por rociado, el secado por congelamiento y la micronización.

A manera de ejemplo, una composición de la invención puede ser preparada como una suspensión para el suministro desde un nebulizador o como un aerosol en un
15 propulsor líquido, por ejemplo para su uso en un inhalador de dosis medidas, presurizado (PMDI). Los propulsores adecuados para su uso en un PDMI ya son conocidos por la persona experta, e incluyen CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl_2F_2) y HFA-152 (CH_3F_2 e isobutano).

20 En una modalidad preferida de la invención, una composición de la invención está en una forma de polvo seco, para el suministro utilizando un inhalador de polvo seco (DPI). Ya se conocen muchos tipos de DPI.

Las micropartículas para el suministro por inhalación
25 pueden ser formuladas con excipientes que ayudan al suministro y la liberación. Por ejemplo, en una formulación de polvo seco, las micropartículas pueden ser formuladas con partículas portadoras grandes que ayudan al flujo del DPI hacia el pulmón. Ya se conocen las partículas portadoras adecuadas, e incluyen
30 partículas de lactosa; las mismas pueden tener un diámetro

20

aerodinámico promedio de la masa mayor que 90 μm .

La generación de aerosol puede ser llevada a cabo utilizando, por ejemplo, atomizadores de chorro accionados a presión o atomizadores ultrasónicos, preferentemente utilizando
5 aerosoles dosificadores accionados por un propulsor o una administración libre del propulsor de los compuestos activos micronizados desde, por ejemplo, las cápsulas de inhalación u otros sistemas de suministro del "polvo seco".

El compuesto activo puede ser dosificado como se
10 describió dependiendo del sistema inhalador utilizado. Además de los compuestos activos, las formas de la administración pueden contener adicionalmente excipientes, tales como, por ejemplo, propulsores (por ejemplo Frigen en el caso de los aerosoles dosificadores), sustancias activas superficialmente,
15 emulsionadores, estabilizadores, conservadores, saborizantes, rellenos (por ejemplo la lactosa en el caso de los inhaladores de polvo) o, si es apropiado, compuestos activos adicionales.

Para los propósitos de inhalación, un gran número de
20 sistemas están disponibles con los cuales los aerosoles de un tamaño de partícula óptimo pueden ser generados y administrados, utilizando una técnica de inhalación que es apropiada para el paciente. Además del uso de los adaptadores (espaciadores, expansores) y recipientes con forma de pera (por ejemplo
25 Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten un rocío de una solución reguladora (Autohaler®), para aerosoles dosificados, en particular en el caso de los inhaladores del polvo, un número de soluciones técnicas están disponibles (por ejemplo Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o los inhaladores por
30 ejemplo como se describen en EP-A-0505321).

21

En el caso de una formulación a base de aerosol, una composición preferida es:

	Compuesto de la invención	24 mg/recipiente
	Lecitina, Conc. Líq. NF	1.2 mg/recipiente
5	Triclorofluorometano, NF	4.025 g/recipiente
	Diclorodifluorometano, NF	12.15 g/recipiente

El compuesto de la invención puede ser utilizado en combinación con otros fármacos que son utilizados en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de las enfermedades o condiciones para las cuales son útiles los presentes compuestos. Tales otros fármacos pueden ser administrados, por una ruta y en una cantidad utilizada comúnmente por lo tanto, de manera contemporánea o consecutiva con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención es utilizado contemporáneamente con uno o más de otros fármacos, una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto de la invención es preferido. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros ingredientes activos, además del compuesto de la invención.

Los agentes terapéuticos adecuados para una terapia combinada con el compuesto de la invención incluyen: (1) un corticosteroide, por ejemplo fluticasona o budesonida; (2) un agonista del adrenoreceptor β_2 , por ejemplo salmeterol o formeterol; (3) un modulador de leucotrieno, por ejemplo montelukast o pranlukast; (4) agentes anticolinérgicos, por ejemplo los antagonistas del receptor muscarínico 3 (M3) selectivos tales como el bromuro de tiotropio; (5) un agonista del adrenorreceptor β_2 /antagonista del receptor muscarínico (M3) doble, tales como GSK 961081; (6) inhibidores de

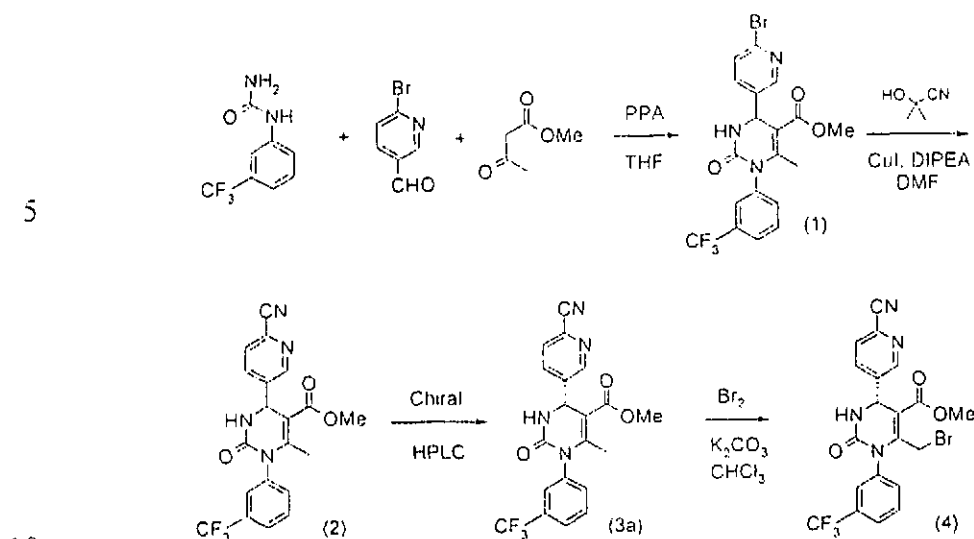
fosfodiesterasa-IV (PDE-IV), por ejemplo roflumilast o cilomilast; (7) un agente antitusivo, tal como la codeína o dextramorfano; (8) un agente antiinflamatorio no esteroideal (NSAID), por ejemplo ibuprofeno o ketoprofeno; (9) un
 5 mucolítico, por ejemplo N acetil cisteína o fudosteína; (10) un modulador expectorante/mucocinético, por ejemplo ambroxol, soluciones hipertónicas (por ejemplo una solución salada o manitol) o un agente tensioactivo; (11) un péptido mucolítico, por ejemplo la desoxirribonucleasa humana recombinante I
 10 (dornasa-alfa y rhDNasa) o helicidina; y (12) antibióticos, por ejemplo azitromicina, tobramicina y aztreonam.

La invención es explicada adicionalmente en los siguiente Ejemplos:

A. Síntesis del compuesto de la invención

15 Las rutas mostradas en los esquemas de reacción 1 a 3 describen rutas alternativas para la síntesis del Compuesto (IA). La reacción de Biginelli entre el 2-bromopiridin-5-carboxaldehído, (3-trifluorometilfenil)urea y un acetoacetato de alquilo o arilo por ejemplo acetoacetato de metilo, que
 20 forma el compuesto (1) puede ser llevado a cabo en la presencia de un catalizador tal como el ácido polifosfórico. El reemplazo del átomo de bromo con un grupo ciano puede ser logrado utilizando varias condiciones de reacción de cianación estándares por ejemplo la catálisis de acetona cianohidrina
 25 con cobre. La separación quiral de los enantiómeros de (2) puede ser lograda utilizando HPLC quiral. La bromación del enantiómero (R) (3a) utilizando el bromo, u otro reactivo de bromación estándar, puede proporcionar entonces (4) (Esquema de reacción 1).

23

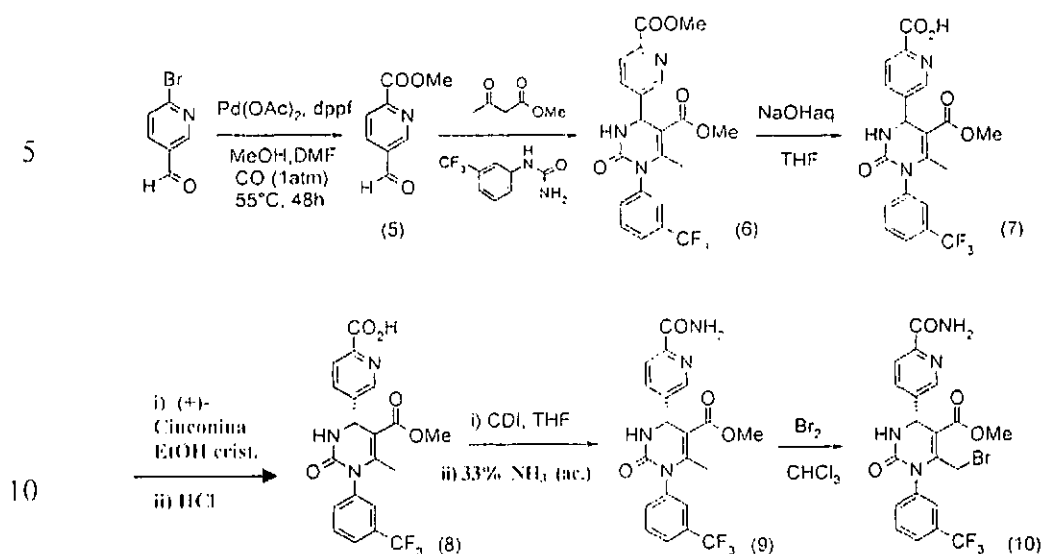


Esquema de reacción 1

Alternativamente (Esquema de reacción 2), una reacción de Biginelli entre un éster del ácido 5-formilpiridin-2-carboxílico, un acetoacetato de alquilo o arilo y la (3-trifluorometilfenil) urea en la presencia de un catalizador tal como el ácido fosfórico, puede ser utilizada. Específicamente, el 5-formilpiridin-2-carboxilato de metilo (5), que puede ser preparado por la carbonilación del 2-bromopiridin-5-carboxaldehído en la presencia de metanol, se puede hacer reaccionar con el acetoacetato de metilo y (3-trifluorometilfenil) urea para dar el compuesto (6). La conversión ácido carboxílico (7) puede ser lograda utilizando las condiciones de hidrólisis estándares por ejemplo hidróxido de sodio acuoso. La formación de una mezcla diastereomérica de sales por el tratamiento de (7) con (+)-cinconina, y la cristalización del enantiómero (R) preferentemente a partir del etanol, permite el aislamiento de (8) después del tratamiento con el ácido. Para la formación de la amida (9), las reacciones pueden ser efectuadas utilizando las condiciones estándares, por ejemplo tratamiento del ácido (8) con carbonildiimidazol seguido por la reacción con amoníaco. La bromación de (8) para dar (10) puede ser lograda utilizando, por ejemplo, bromo o N-bromosuccinimida. El compuesto intermedio (9) puede ser convertido alternativamente en el compuesto

24

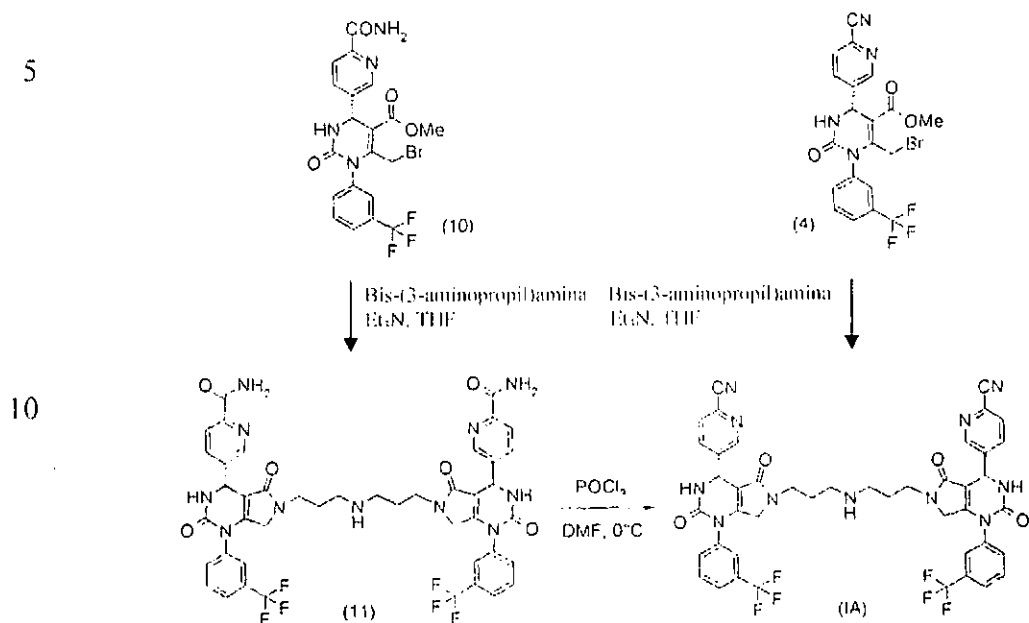
intermedio (3), que es útil en la ruta alternativa (Esquema de reacción 1), por deshidratación.



Esquema de reacción 2

El Esquema de reacción 3 muestra qué tanto los compuestos (4) como (10) pueden ser convertidos en el compuesto (IA). La reacción de dimerización con la bis-(3-aminopropil)amina puede beneficiarse del uso de una base adecuada por ejemplo trietilamina, NaHCO_3 , DIPEA, etc y bis-(3-aminopropil)amina puede ser utilizada en una forma protegida, es decir la amina secundaria puede ser protegida por ejemplo por el terc-butiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, etc., con el grupo protector que es removido en una etapa posterior. El compuesto (11), el producto de la reacción de (10) con la bis-(3-aminopropil)amina puede ser deshidratado para dar (IA) mientras que (4) reacciona directamente con la bis-(3-aminopropil)amina para dar (IA). El compuesto (IA) puede ser obtenido como la base libre por cromatografía y luego convertido en una sal por el tratamiento con un compuesto ácido adecuado. Alternativamente, (IA) puede ser obtenido por cristalización con una sal adecuada, por ejemplo el 4-toluenosulfonato, a partir de la reacción de dimerización sin refinar de (4). La totalidad de las reacciones pueden ser efectuadas en varios solventes que deben ser compatibles con los reactivos utilizados, y

pueden ser llevadas a cabo a varias temperaturas adecuadas, típicamente 0-80 °C.



15 Métodos generales

Las reacciones no fueron llevadas a cabo bajo una atmósfera inerte a menos que se especifique. En donde los productos fueron purificados por cromatografía en columna sobre sílice, "sílice" se refiere al gel de sílice para cromatografía, de 0.035 hasta 0.070 mm

20 (malla 230 hasta 400), y una presión aplicada de nitrógeno de hasta 10 p.s.i para una elución por columna acelerada. En donde la separación se llevó a cabo utilizando un cartucho RediSep® Si, un sistema de cromatografía automatizado fue utilizado (compañía CombiFlash®) junto con propileno pre-empacado (columna RediSep®) que contiene sílice con un

25 tamaño de partícula promedio de 35-70 µm (malla 230-400). Todos los solventes y reactivos comerciales fueron utilizados como se recibieron.

Métodos de LC-MS Analíticos

Método 1 de LC-MS

Waters Micromass ZMD con una columna de fase inversa

30 C18 (Phenomenex Luna de 30 x 4.6 mm con un tamaño de partícula de

3 µm), elución con A: agua + ácido fórmico al 0.1 %; B: metanol + ácido fórmico al 0.1 %. Gradiente:

	Gradiente - Tiempo	Flujo ml/min	%A	%B
	0.00	2.0	95	5
5	0.50	2.0	95	5
	4.50	2.0	5	95
	5.50	2.0	5	95
	6.00	2.0	95	5

Detección - MS, ELS, UV (200 µl divididos hasta una fuente de ESI
10 con detección de Waters 996 DAD en la línea)

Método de ionización MS - Electrorrociado (iones positivos y negativos)

Método 2 de LC-MS

Waters Micromass ZMD con una columna de fase inversa
15 C18 (Phenomenex Luna de 30 x 4.6 mm con un tamaño de partícula de 3 µm), elución con A: agua + ácido fórmico al 0.1 %; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 %. Gradiente:

	Gradiente - Tiempo	Flujo ml/min	%A	%B
	0.00	2.0	95	5
20	0.50	2.0	95	5
	4.50	2.0	5	95
	5.50	2.0	5	95
	6.00	2.0	95	5

Detección - MS, ELS, UV

25 Método de ionización MS - Electrorrociado (iones positivos y negativos)

Método 3 de LC-MS

Waters Quattro Micro con una columna C18 LC
(Higgins Clipeus de 100 x 3.0 mm con un tamaño de partícula
30 de 5 µm), elución con A: agua + ácido fórmico al 0.1 %; B:

27

metanol + ácido fórmico al 0.1 %. Gradiente:

	Gradiente - Tiempo	Flujo ml/min	%A	%B
	0.00	1.0	85	15
	1.00	1.0	85	5
5	13.00	1.0	5	95
	20.00	1.0	5	95
	22.00	1.0	85	15
	25.00	1.0	85	15

10 Detección - MS, ELS, UV (100 µl divididos hasta MS con detección UV en la línea)

Método de ionización MS - Electrorrociado (iones positivos y negativos)

Método 4 de LC-MS

15 Waters Micromass ZQ2000 con una columna de fase inversa C18 (Acquity BEH de 100 x 2.1 mm con un tamaño de partícula de 1.7 µm) mantenida a 40 °C, elución con A: agua + ácido fórmico al 0.1 %; B: acetonitrilo + 0.1 % ácido fórmico al 0.1 %. Gradiente:

	Gradiente - Tiempo	Flujo ml/min	%A	%B
20	0.00	0.4	95	5
	0.40	0.4	95	5
	6.00	0.4	5	95
	6.80	0.4	5	95
	7.00	0.4	95	5
25	8.00	0.4	95	5

Detección - MS, UV, PDA

Método de ionización MS - Electrorrociado (iones positivos y negativos)

Métodos de LC quiral

30 Método 1 de LC quiral (analítico)

28

CHIRALPAK® IC 5 μm - 250 x 4.6 mm eluyendo con 10 % de n-heptano, 90 % de EtOH, 0.1 % de dietilamina. Velocidad de flujo = 0.7 ml/min. Detección por UV a 250 nm.

Método 2 de LC quirál (preparativo)

5 CHIRALPAK® IC 20 μm - 250 x 7.6 mm eluyendo con 30 % de n-heptano, 70 % de EtOAc, 0.1 % de dietilamina. Velocidad de flujo = 270 ml/min. Detección por UV a 330 nm.

Método 3 de LC quirál (analítico)

10 CHIRALPAK® IA 5 μm - 250 x 4.6 mm eluyendo con 20 % de IPA, 80 % de n-heptano, 0.1 % de TFA. Velocidad de flujo = 1 ml/min. Detección por UV a 254 nm.

Determinación del Punto de Fusión

Los puntos de fusión se determinaron utilizando un aparato Buchi B-540.

15 Rotación Óptica

Los valores de $[\alpha]_D^{25}$, obtenidos sobre un polarímetro automático Optical Activity Ltd AA-10R utilizando una celda de 25 mm y una lámpara de sodio como una fuente. Las muestras fueron corridas en metanol a aproximadamente 1 % p/v. Las mediciones
20 fueron tomadas por duplicado.

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

Las mediciones de DSC se efectuaron sobre un aparato Mettler Toledo DSC823e equipado con un robot de muestreo Mettler Toledo TS0801RO y un carrusel de muestreo automatizado. Las muestras
25 fueron preparadas en bandejas de aluminio de 40 μl , las tapas de las muestras fueron perforadas automáticamente por el robot y el análisis se emprendió entre 30 y 250 $^{\circ}\text{C}$ a 10 $^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$. Típicamente, 1-3 mg fueron utilizados para el análisis y el experimento se efectuó bajo nitrógeno seco purgado a 50 mlmin^{-1} . El instrumento fue calibrado
30 para la energía y la temperatura utilizando indio certificado. 29

Difractómetros del Polvo de Rayos X (XRPD)

Sistema 1

Los datos se colectaron utilizando un difractómetro Siemens D5000 utilizando la radiación de Cu K α (40kV, 40mA), goniómetro θ - θ , divergencia de V20 y ranuras de recepción, un monocromador secundario de grafito y un contador de centelleos. El instrumento fue verificado en su funcionamiento utilizando un estándar de Corundum certificado (NIST 1976). El software utilizado para la recolección de los datos fue Diffrac Plus XRD Commander v2.3.1 y los datos fueron analizados y presentados utilizando *Diffrac Plus* EVA v11.0.0.3. Las muestras fueron corridas bajo condiciones ambientales como los especímenes de placa plana que utilizan el polvo como se recibió. La muestra fue empacada suavemente en un corte de la cavidad, en una plaquita de silicio de fondo cero (510), pulida. La muestra se hizo girar en su propio plano durante el análisis. Los datos fueron colectados entre 2 hasta 42 $^{\circ}2\theta$, utilizando un tamaño de la etapa de 0.05 $^{\circ}2\theta$ y un tiempo de recolección de 4 s.etapa $^{-1}$.

Sistema 2

Los datos fueron recolectados utilizando un difractómetro de Bruker D8 utilizando la radiación de Cu K α (40 kV, 40mA), goniómetro de θ - 2θ , con un detector Lynxeye equipado con un monocromador Ge. El instrumento fue verificado en su funcionamiento utilizando un estándar de Corundum certificado (NIST 1976). El software utilizado para la recolección de los datos fue Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0 y los datos fueron analizados y presentados utilizando *Diffrac Plus* EVA v 11.0.0.2 o v 13.0.0.2. Las muestras se corrieron bajo condiciones ambientales como los especímenes de placa plana utilizando el polvo como se recibió. Los datos fueron colectados entre 2 hasta 42 $^{\circ}2\theta$, utilizando un tamaño de la etapa de: 0.05 $^{\circ}2\theta$ y un tiempo de recolección de 0.5 s.etapas $^{-1}$.

Sorción del Vapor Dinámico (DVS)

El análisis de DVS se efectuó sobre un analizador de sorción de la humedad intrínseca-DVS de Surface Measurement Systems (SMS). El instrumento fue controlado por un software adecuado para el análisis de SMS (DVS-Intrinsec Control v1.0.0.30). El análisis de los datos se efectuó utilizando Microsoft Excel 2007 junto con un software adecuado para el análisis estándar de DVS (v6.0.0.7). La temperatura de la muestra se mantuvo en 25 °C y la humedad de la muestra se obtuvo mezclando las corrientes de nitrógeno seco y húmedo a una velocidad de flujo total de 200 mlmin⁻¹. La humedad relativa se midió utilizando una sonda Rotronic calibrada (intervalo dinámico de humedad relativa del 1-100 % (RH)) localizado cerca de la muestra. El cambio de peso de la muestra como una función de % RH fue verificado constantemente por microbalance (exactitud $\pm$ 0.005 mg). Luego se colocan 20 mg de la muestra en una canasta de malla de acero inoxidable tarada bajo condiciones ambientales. La muestra se carga y se descarga al 40 % de RH y 25 °C (condiciones ambientales típicas) y la muestra se somete a un régimen de DVS graduado durante 2 ciclos utilizando los parámetros mostrados en la Tabla 1. Una isoterma de DVS fue calculada a partir de éstos datos.

Parámetro	Ajuste
Sorción - ciclo 1 (%RH)	40-90
Desorción - ciclo 1 (%RH)	90-0
Sorción - ciclo 2 (%RH)	0-90
Desorción - ciclo 2 (%RH)	90-0
Sorción - ciclo 3 (%RH)	0-40
Intervalos (%RH)	10
dmdt (%min ⁻¹)	0.002
Temperatura de la muestra (°C)	25

31

Tabla 1: Parámetros del Método para el experimento de DVS

Análisis de Rayos X de un solo Cristal

El análisis de rayos X de un solo cristal se efectuó sobre un sistema de ánodo rotatorio de Bruker-Nonius FR591 equipado con una cámara de CCD de Bruker-Nonius Roper utilizando rayos X a 0.71073 angstroms de MoK utilizando un monocromador de grafito. Los datos se colectaron a una temperatura de 120 K. La recolección de los datos se hizo utilizando COLLECT (Hooft R.W.W., 1998), refinamiento celular por DENZO (Otwinowski & Minor, 1997) y COLLECT (Hooft, R.W.W., 1998). La solución estructural y el refinamiento por SHELX (Sheldrick, 2008).

Espectrómetros de NMR

Los NMR se corrieron sobre ya sea un espectrómetro de 400 MHz de Varian Unity Inova o un espectrómetro Bruker Avance DRX de 400 MHz.

Abreviaturas utilizadas en la sección experimental:

DCM = diclorometano

DIPEA = di-isopropiletilamina

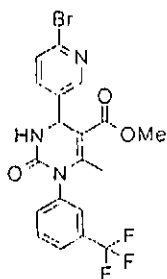
DMF = N,N-dimetilformamida

TA = temperatura ambiente

Rt = tiempo de retención

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

Compuesto Intermedio 1

5

2-bromopiridin-5-carboxaldehído (170.0 g, 913 mmol), (3-trifluorometilfenil)-urea (185 g, 906 mmol) y acetoacetato de metilo (106 g, 913 mmol) se agregan a una suspensión agitada de ácido polifosfórico (500 g) en THF seco (1500 ml) y la reacción se agita a reflujo durante 5 horas. La solución se enfría a TA y se vierte en agua (2.5 l). El producto se extrae con acetato de etilo y la fase acuosa se vuelve a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, luego con salmuera y se secan con sulfato de sodio anhidro. El solvente se

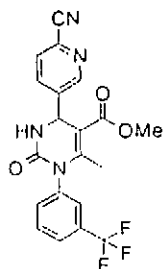
10

15

evapora para dar una goma anaranjada que se disolvió en un volumen mínimo de éter dietílico y se deja que cristalice. El producto fue un sólido blanco.

Rendimiento: 283.3 g (66 %)

LC-MS (Método 1): $R_t = 3.83$ min, $m/z = 470/472$ $[M+H]^+$

20 Compuesto Intermedio 2

25

Un recipiente de tres cuellos se carga con el Compuesto Intermedio 1 (128.0 g, 271 mmol), yoduro cuproso (58.2 g, 310 mmol) y DMF (1250 ml). La mezcla de reacción se calienta con agitación hasta que la temperatura interna de la reacción alcanzó

30

50 °C. Se agregan entonces acetona cianohidrina (45 ml, 178 mmol)

33

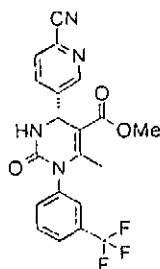
y DIPEA (83.7 ml, 178 mmol) y la mezcla de reacción se deja calentar a 150 °C y se agita durante 6 horas. La solución se enfria a TA y se diluye con DCM (2.5 l). La solución se lava con agua (x 3) y salmuera (x 1), luego se seca sobre sulfato de sodio
 5 anhidro. Después de la filtración y remoción del solvente bajo alto vacío, el material sin refinar se purifica por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice (malla 230-400) eluyendo con éter dietílico para dar el producto del título como un sólido blanco.

10 Rendimiento: 74.2 g (65 %)

LC-MS (Método 1): Rt = 4.06 min, m/z = 417 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 3a enantiómero(R)

15



Método 1

El compuesto intermedio 2 (53.1 g) se separa en dos
 20 enantiómeros utilizando el Método 2 de LC quirál.

El compuesto intermedio 3a enantiómero (R)
 [Estereoquímica determinada por cristalografía de Rayos X del producto de la bromación (Compuesto Intermedio 4)]

Recuperación = 26.0 g (49 %)

25 HPLC (Método 1 de LC quirál): 5.8 min (>98.6 % ee)

Rotación óptica $[\alpha]_D^{25} -12.8^\circ$

También se recuperó el Compuesto Intermedio 3b enantiómero (S)

Recuperación = 23.8 g (45 %)

HPLC (Método 1 de LC quirál): 10.0 min (>99.5 % ee)

30 Rotación óptica $[\alpha]_D^{25} +10.6^\circ$

34

Método 2

El compuesto intermedio 9 (140 mg, 0.32 mmol) se disuelve en DCM (1.5 ml) y se agrega DMF (0.05 ml, catalítico) seguido por oxidloruro fosforoso (0.3 ml, 3.2 mmol). La mezcla se
 5 deja reposar a TA durante 3 días, luego se apaga con agua y el producto se extrae en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, luego con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se retira por filtración y la solución se evapora a sequedad produciendo una espuma café. Esta
 10 fue purificada por un cartucho de Si de RediSep® utilizando 50-100 % de acetato de etilo/pentano como el eluyente. Las fracciones apropiadas se combinan para dar el producto requerido como una espuma pálida.

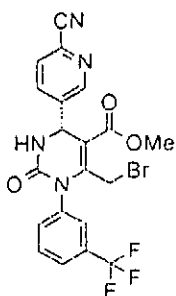
Rendimiento: 19 mg (14 %)

15 LC-MS (Método 1): Rt = 4.04 min, m/z = 417.29 [M+H]⁺

Rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ -10.0°. Estereoquímica confirmada como (R) por la comparación con el Compuesto Intermedio 3a preparado por el Método 1.

Compuesto Intermedio 4

20



25

Una solución del bromo (41.6 g, 260 mmol) en cloroformo (200 ml) se agrega por goteo durante 30 minutos a una solución agitada del Compuesto Intermedio 3a (104 g, 250 mmol) en cloroformo (1 l) que contiene carbonato de potasio sólido (74.0 g, 530 mmol). Después de agitación durante 1 h, la suspensión se
 30 filtra y el solvente se remueve bajo presión reducida para dejar

35

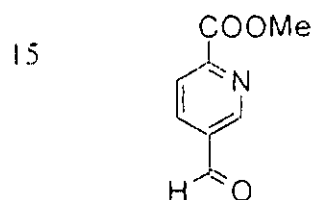
una espuma amarilla pálida. Esta fue disuelta en un volumen mínimo de acetato de etilo y se diluye con éter dietílico. El producto se cristalizó como un sólido blanco, que se retira por filtración, se lava con 10 % acetato de etilo/éter dietílico y se
5 seca *in vacuo*.

Rendimiento: 54 g (44 %). Una segunda cosecha llevó al rendimiento hasta el 85 %

LC-MS (Método 2): $R_t = 4.19$ min, $m/z = 495/497$ $[M+H]^+$

La estereoquímica se confirma como (R) por
10 cristalografía de Rayos X de un solo cristal con un grupo espacial P1 triclinico, factor R de 0.0518, GOF 1.038, parámetro de Flack 0.042 ($ds \pm 0.007$) y parámetro de Hooft ($ds \pm 0.007$).

Compuesto Intermedio 5



El 2-bromopiridin-5-carboxaldehído (1.86 g, 100 mmol) se disuelve en una mezcla de metanol (10 ml) y DMF (10 ml) y
20 trietilamina (2.75 ml, 20 mmol) fue agregada. A esta solución se agrega acetato de paladio (II) (56 mg, 0.25 mmol) y 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.28 g, 0.5 mmol). La mezcla se desgasifica por burbujeo a través de un gas de monóxido de carbono y entonces se mantuvo bajo una atmósfera de monóxido de
25 carbono a presión atmosférica utilizando un matraz de balón. La mezcla se calienta a 55 °C durante 48 horas, luego se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lava con agua ($\times 2$) y salmuera y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se retira por filtración y
30 la solución se evapora a sequedad produciendo un sólido oscuro.

36

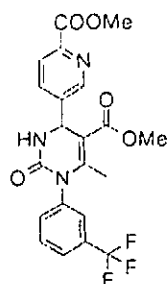
Este se purificó por cromatografía sobre un cartucho de Si de RediSep® utilizando acetato de etilo al 0-40 % en DCM como el eluyente. Las fracciones apropiadas fueron combinadas para dar el producto requerido como un sólido rosa pálido.

5 Rendimiento: 750 mg (45 %)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.06 (s, 3H), 8.32 (m, 2H), 9.20 (m, 1H), 10.22 (s, 1H)

Compuesto Intermedio 6

10



A una solución de ácido polifosfórico (2.9 g) en THF
 15 (20 ml) se agrega el Compuesto Intermedio 5 (0.85 g, 5.15 mmol), (3-trifluorometilfenil)urea (1.05 g, 5.15 mmol) y acetoacetato de metilo (0.60 g, 5.15 mmol). La mezcla se calienta bajo reflujo por 6 horas, luego se enfría a TA y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se
 20 reparte entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separa y se lava con agua, luego con salmuera, y finalmente se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se retira por filtración y el filtrado se evapora a sequedad para dar una espuma amarilla pálida. La purificación se logra por
 25 cromatografía sobre un cartucho de Si de RediSep® utilizando acetato de etilo como el eluyente. Las fracciones apropiadas se combinan para dar el producto requerido como una espuma incolora.

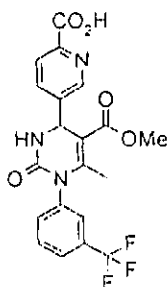
Rendimiento: 1.2 g (53 %)

30 LC-MS (Método 1): Rt = 4.02 min, m/z = 450.35 [M+H]⁺

37

Compuesto Intermedio 7

5



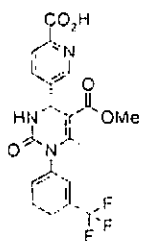
A una solución del Compuesto Intermedio 6 (1.2 g, 2.67 mmol) en THF (30 ml) se agrega una solución de hidróxido de sodio 1M (3.0 ml, 3.0 mmol). La solución se agita a TA durante 4 horas. El solvente se reduce hasta la mitad del volumen y se agrega una solución de ácido clorhídrico 1 M (12 ml). La solución se extrae con DCM (3 x 50 ml) y los extractos combinados se lavan con agua, luego con salmuera y finalmente se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se filtra y el filtrado se evapora a sequedad produciendo una espuma incolora.

Rendimiento: 1.11 g (95 %)

LC-MS (Método 1): Rt = 3.90 min, m/z = 436.33 [M+H]⁺

Compuesto Intermedio 8

20



El Compuesto Intermedio 7 (1.1 g, 2.52 mmol) y (+)-cinchonina (740 mg, 2.52 mmol) se disuelven en etanol caliente (6.5 ml). La solución se deja que se enfríe a TA toda la noche y el sólido cristalino se retira por filtración (0.78 g, 84 % del teórico). Esta sal se suspende HCl 1N (20 ml) y se extrae en acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan para dar una

38

espuma blanca.

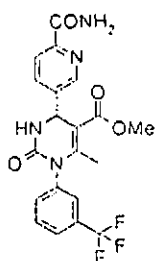
Rendimiento = 370 mg (67 %)

HPLC (Método de LC quiral 3): $R_t = 24.5$ min. Esto correspondió con el enantiómero que eluye en segundo lugar cuando se compara con la
5 mezcla racémica ($R_t = 15$ min y 24.5 min)

Estereoquímica confirmada por la conversión en el Compuesto Intermedio 3a por medio del Compuesto Intermedio 9.

Compuesto Intermedio 9

10



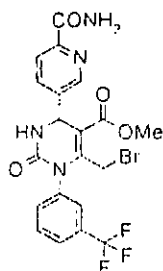
El Compuesto Intermedio 8 (0.92 g, 2.11 mmol) se
15 disuelve en THF (10 ml) y se agrega 1,1-carbonil diimidazol (0.69 g, 4.22 mmol). Esta solución se deja agitar a TA durante 2 horas, luego se agrega una solución de amoníaco acuosa al 33 % (10 ml) y la mezcla se agita durante 30 minutos adicionales. Después de este tiempo, se agrega el agua (25 ml) y el producto se extrae
20 con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua (x 2), luego con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se retira por filtración y la solución se evapora a sequedad produciendo una espuma incolora.

Rendimiento: 0.84 g (93 %)

25 LC-MS (Método 2): $R_t = 3.90$ min, $m/z = 435$ $[M+H]^+$

Estereoquímica confirmada por la conversión en el Compuesto Intermedio 3a.

3a

Compuesto Intermedio 10

5

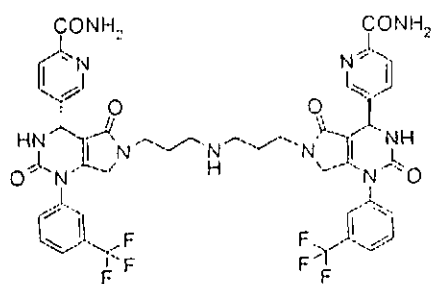
El Compuesto Intermedio 9 (0.84 g, 1.93 mmol) se disuelve en cloroformo. Se agrega una solución de bromo (0.48 g, 3.48 mmol) en cloroformo (2 ml) a la suspensión agitada durante 10 minutos, y luego la mezcla se deja agitar a TA durante 30 minutos. El solvente se remueve por evaporación bajo presión reducida y el residuo se reparte entre acetato de etilo y una solución de carbonato de potasio acuosa al 10 %. La fase orgánica se lava con agua, luego con salmuera y finalmente se seca sobre 15 sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se retira por filtración y el filtrado se evapora a sequedad.

Rendimiento: 0.93 g (94 %)

LC-MS (Método 2): Rt = 3.61 min, m/z = 513/515 [M+H]⁺

Compuesto Intermedio 11

20



25

El Compuesto Intermedio 10 (0.93 g, 1.81 mmol) se disuelve en THF (15 ml) y se agrega trietilamina (1.0 ml, 7.24 mmol), seguido por la bis-(3-aminopropil)amina (0.25 ml, 1.81 mmol). La mezcla se deja reposar a TA durante 24 horas, luego el solvente se remueve y el residuo se purifica por cromatografía 30 utilizando un cartucho de Si de RediSep® y 0-15 % de amoniaco 2M

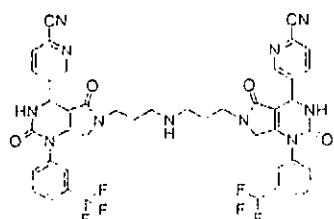
40

en metanol/DCM como el eluyente. Las fracciones apropiadas se combinan para dar el producto requerido como una espuma pálida.

Rendimiento: 420 g (50 %)

LC-MS (Método 2): $R_t = 2.30$ min, $m/z = 932.34$ $[M+H]^+$

5 Compuesto (IA) y las sales 1-5



10 Método 1

A una solución del Compuesto Intermedio 4 (54.0 g, 109 mmol) en THF (650 ml) se agrega trietilamina (43.7 ml, 436 mmol) y la solución se agita a 25 °C bajo nitrógeno. Se disuelve la bis-(3-aminopropil)amina (14.3 g, 2.28 ml, 109 mmol) en THF (50 ml) y se agrega a la solución en una porción. La mezcla se agita entonces a 25 °C durante 22 horas. La solución de la reacción se reduce en el volumen hasta casi 150 ml y se reparte entre acetato de etilo (1 l) y agua (500 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se vuelve a extraer con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (500 ml) y salmuera (500 ml) y luego se secan sobre sulfato de sodio. La solución se filtra y el filtrado se evapora a sequedad produciendo 53.0 g de una espuma pálida. La espuma se disuelve en MeOH/EtOAc al 10 % (500 ml) y se agrega una solución de ácido 4-toluenosulfónico monohidratado (11.0 g, 58 mmol) en 10 % de MeOH/EtOAc (50 ml). La solución clara se agita durante 2 horas, tiempo durante el cual la sal de tosilato (Sal 1) se precipita como un sólido cristalino incoloro. Este se retira entonces por filtración, se lava bien con MeOH/EtOAc al 10 % y se seca a 3 mbar a 45 °C.

30 Rendimiento = 37.35 g (34 %)

La sal (15 g) se recrystaliza a partir de MeOH y el producto cristalino blanco se filtra, se lava con MeOH frío en una cantidad pequeña y se seca in vacuo a 45 °C.

Recuperación = 10 g

5 p.f. = 188-190 °C

LC-MS (Método 3): Rt = 7.46 min, m/z = 896.39 [M+H]⁺ y Rt = 3.26, m/z = 171.10 [TsO]⁻

1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ = 1.59 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.65 (m, 4H), 3.09-3.27 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 5.55 (d, 2H), 7.06 (m, 10 2H), 7.42 (m, 2H), 7.65-7.80 (m, 6H), 7.92 (s amp., 2H), 7.96-8.09 (m, 4H), 8.13 (dd, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.84 (d, 2H)

Rotación óptica [α]_D²⁵ -58.3°

Estereoquímica confirmada como (R,R) por la estructura del cristal por rayos X del Compuesto Intermedio 4.

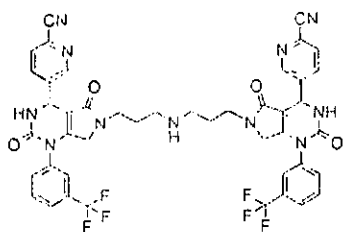
15 Higroscopicidad

Desorción (cambio en masa (%)) - ref @ 25 °C y 80 % de RH) = 3.6

Análisis de DSC - Ajuste de la endotermia por fusión única a aproximadamente 185 °C.

XRPD (Sistema 1). Los ocho picos mayores (definidos como aquellos 20 que tienen las intensidades relativas más elevadas) de la configuración de difracción de XRPD que caracteriza la sal de 4-metilbencenosulfonato cristalina del compuesto IA son, en grados 2θ: entre 6.15 y 6.25; entre 18.59 y 18.69; entre 17.59 y 17.69; entre 12.30 y 12.40; entre 16.70 y 16.80; entre 24.90 y 25.00; 25 entre 21.67 y 21.77; y entre 13.55 y 13.65. En esta evaluación los picos estuvieron en (grados 2θ) 6.20, 18.64, 17.64, 12.35, 16.75, 24.95, 21.72, y 13.60.

u2

Método 2

5

El Compuesto Intermedio 11 (420 mg, 0.45 mmol) se disuelve en DMF (6 ml) y la solución se enfría a 0-5 °C en un baño de hielo. El oxicloruro fosforoso (0.2 ml, 2.14 mmol) se agrega por goteo y la solución se deja que se agite a 0-5 °C durante 15 minutos. Luego se vierte la solución en una mezcla de hielo y agua y se deja que se caliente hasta TA. El pH se ajusta a 8-9 con una solución de carbonato de potasio diluida y el producto sólido se retira por filtración, se lava bien con agua y se seca *in vacuo*.

15 Rendimiento: 185 g (46 %)

LC-MS (Método 2): Rt = 2.51 min, m/z = 896.53 [M+H]⁺

El producto de esta reacción (185 mg) se disuelve en metanol/acetato de etilo al 10 : (2 ml) y se agrega el ácido 4-toluenosulfónico (40 mg, 1.02 equivalentes). La solución se agita a TA toda la noche y la sal precipitada se retira por filtración, se lava con un poco de acetato de etilo/metanol al 10 % y se seca *in vacuo* a 50 °C.

20 Rendimiento: 95 g (44 %)

LC-MS (Método 4): Rt = 3.56 min, m/z = 896.35

25 Rotación óptica [α]_D²⁵ -55.3°

Estereoquímica confirmada como (R, R) por la comparación con el compuesto IA preparado por el Método 1.

Sales 2-5

A una solución/suspensión del ácido (1.1 equivalentes) en el solvente (0.5 ml) se agrega una solución del compuesto IA (100 mg, 0.11

u3

mmol) en el mismo solvente (1 ml) con agitación. Las mezclas se agitan a TA toda la noche. La sal se filtra, se lava con una cantidad pequeña del solvente frío y se seca *in vacuo*.

Sal	Acido	Solvente	Higroscopicidad*
2	Sulfúrico	MeOH	7.8
3	Bencenosulfónico	THF	5.6
4	2,5-Dihidroxibenzoico	THF	3.7
5	Fumárico	MeCN	3.0

10 * Desorción (cambio en masa (%)) - ref @80% RH)

Sal 2

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ = 1.59 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 3.09-3.27 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 5.55 (d, 2H), 7.65-7.80 (m, 6H), 7.92 (s amp., 2H), 7.96-8.09 (m, 4H), 8.13 (dd, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.84 (d, 2H)

DSC - No se fundió antes de la descomposición a aproximadamente 240 °C.

20 XRPD (Sistema 2) - Los ocho picos mayores (definidos como aquellos que tienen las intensidades relativas más elevadas) de la configuración de difracción de XRPD que caracteriza la sal de sulfato de hidrógeno cristalina del compuesto IA son, en grados 2 θ : entre 6.38 y 6.48; entre 17.78 y 17.88; entre 13.95 y 14.05; entre 19.36 y 19.46; entre 17.29 y 17.39; entre 12.81 y 12.91; entre 20.18 y 20.28; y entre 22.03 y 22.13. En esta
25 evaluación los picos estuvieron en (grados 2 θ) 6.43, 17.83, 14.00, 19.41, 17.34, 12.86, 20.23, y 22.08.

Sal 3

30 ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ = 1.59 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 3.09-3.27 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 5.55 (d, 2H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.65-7.80 (m, 6H), 7.92 (s amp., 2H), 7.96-8.09 (m,

mm

4H), 8.13 (dd, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.84 (d, 2H)

DSC - Ajuste de la endotermia de una sola fusión a aproximadamente 160 °C

5 XRPD (Sistema 2) - Los ocho picos mayores (definidos como aquellos que tienen las intensidades relativas más elevadas) de la configuración de difracción de XRPD que caracteriza la sal de bencenosulfonato cristalina del compuesto IA son, en grados 2θ: entre 6.23 y 6.33; entre 17.63 y 17.73; entre 21.65 y 21.75; entre 17.01 y 17.11; entre 18.94 y 19.04; entre 22.10 y 22.20; 10 entre 19.59 y 19.69; y entre 25.20 y 25.30. En esta evaluación los picos estuvieron en (grados 2θ) 6.28, 17.68, 21.70, 17.06, 18.99, 22.15, 19.64 y 22.25.

Sal 4

1H RMN (400 MHz, d.-DMSO) δ = 1.59 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 15 3.09-3.27 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 5.55 (d, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.65-7.80 (m, 6H), 7.92 (s amp., 2H), 7.96-8.09 (m, 4H), 8.13 (dd, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.84 (d, 2H)

DSC - Ajuste de la endotermia de una sola fusión en aproximadamente 178 ° C.

20 XRPD (Sistema 2) - Los ocho picos mayores (definidos como aquellos que tienen las intensidades relativas más elevadas) de la configuración de difracción de XRPD que caracteriza la sal de 2,5-dihidroxibenzoato cristalina del compuesto IA son, en grados 2θ: entre 22.70 y 22.80; entre 11.26 y 11.36; entre 16.46 y 16.56; entre 25 21.74 y 21.84; entre 23.16 y 23.26; entre 18.63 y 18.73; entre 16.96 y 17.06; y entre 20.64 y 20.74. En esta evaluación los picos estuvieron en (grados 2θ) 22.75, 11.31, 16.51, 21.79, 23.21, 18.68, 17.01 y 20.69.

Sal 5

30 1H RMN (400 MHz, d.-DMSO) δ = 1.59 (m, 4H), 2.65 (m,

us

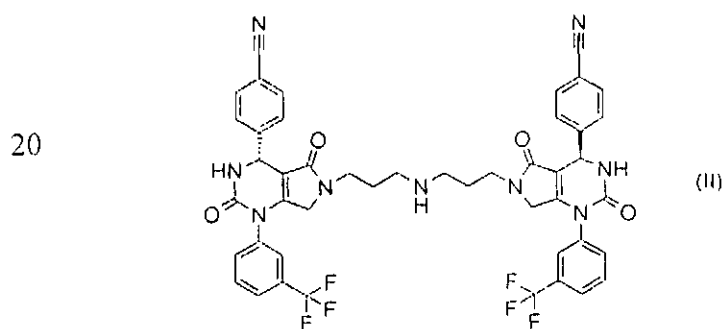
4H), 3.09-3.27 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 5.55 (d, 2H), 6.42 (s, 2H), 7.65-7.80 (m, 6H), 7.92 (s amp., 2H), 7.96-8.09 (m, 4H), 8.13 (dd, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.84 (d, 2H)

DSC - Ajuste de la endotermia de fusión única/doble a
5 aproximadamente 176 °C.

XRPD (Sistema 2) - Los ocho picos mayores (definidos como aquellos que tienen las intensidades relativas más elevadas) de la configuración de difracción de XRPD que caracteriza la sal de fumarato cristalina del compuesto IA son, en grados 2θ: entre 23.68 y
10 23.78; entre 22.51 y 22.61; entre 5.76 y 5.86; entre 11.75 y 11.85; entre 10.10 y 10.20; entre 20.32 y 20.42; entre 21.17 y 21.27; y entre 24.64 y 24.74. En esta evaluación los picos estuvieron en (grados 2θ) 23.73, 22.56, 5.81, 11.80, 10.15, 20.37, 21.22, 24.69.

B. Ensayos Biológicos

15 El compuesto del Ejemplo 18 de WO2007/129060 tiene la fórmula estructural (II).



El compuesto (II) difiere en la estructura del
25 compuesto (I) de la invención en que los anillos de fenilo sustituidos con ciano están presentes en (II) mientras que los anillos de piridilo sustituidos con ciano están presentes en (I).

El compuesto (II) se prepara como en el Ejemplo 18 de WO2007/129060 y se probó en compañía del compuesto (IA) de la
30 invención en los siguientes ensayos. Ambos compuestos fueron

ub

probados como la base libre:

Ensayos de inhibición de la enzima

Utilización del sustrato del péptido fluorescente

Los ensayos se efectuaron en placas de 96 cavidades en un volumen de 100 μ l. La concentración final de la enzima (elastasa de los leucocitos humanos, Sigma E8140) fue de 0.00036 unidades/cavidad. Un sustrato del péptido (MeO-Suc-Ala-Ala-Pro-ValAMC, Calbiochem #324745) fue utilizado, a la concentración final de 100 μ M. La concentración final de DMSO fue de 1 % en el amortiguador de ensayo (0.05M Tris.HCl, pH 7.5, 0.1M NaCl; 0.1M CaCl₂; 0.0005 % brij-35).

La reacción enzimática se empieza por la adición de la enzima. La reacción enzimática se efectúa a 37 °C y después de 30 minutos se detuvo por la adición de 50 μ l del inhibidor de soya tripsina (Sigma T-9003) a una concentración final de 50 μ g/cavidad. La fluorescencia se leyó sobre el aparato FLEXstation (Molecular Devices) utilizando filtros de excitación de 380 nm y filtros de emisión de 460 nm. La potencia de los compuestos se determina a partir de una serie de concentración de 10 concentraciones en el intervalo desde 1000 nM hasta 0.051 nM. Los resultados son los promedios de dos experimentos independientes, cada uno efectuaron por duplicado.

Los resultados son los promedios de dos experimentos independientes, cada uno se efectuaron por duplicado.

Los IC₅₀ de los Compuestos (IA) y (II) en el ensayo anterior fueron de 8.4 nM y 2.1 nM, respectivamente.

HNE indujo hemorragia pulmonar en la rata

La instilación de la elastasa del neutrófilo humano (HNE) en el pulmón de la rata provoca daño agudo del pulmón. La extensión de ésta lesión puede ser evaluada por la medición de la

ux

hemorragia pulmonar.

Las ratas de Sprague Dawley Macho (175-220 g) se obtuvieron de Harlan UK Ltd., criados con barrera total y certificadas libres de los micro-organismos especificados durante la recepción. Los animales se pesaron y se asignaron aleatoriamente a los grupos de tratamiento (7-12 animales por grupo).

El vehículo utilizado fue 1 % de DMSO/Salmuera. Los inhibidores se disolvieron en 1% de DMSO antes de la adición de salmuera al 0.9 %.

Los animales en cada estudio utilizados para determinar la eficacia de los inhibidores de la elastasa se suministraron localmente al pulmón por una variedad de rutas. Las ratas fueron anestesiadas con Isoflurano anestésico inhalado (4%) cuando la dosis fue provista desde 30 minutos hasta 6 h previo a la administración de la elastasa del neutrófilo humano (HNE) o se anestesiaron terminalmente con hypnorm:hypnovel:agua (1.5:1:2 a 2.7 ml/kg) cuando la predosis fue provista en menos de 30 minutos previo a la administración de HNE y se dosificaron ya sea intratraquealmente (i.t.) por administración transoral utilizando un microrrociador Penn Century o intranasalmente (i.n.) por el goteo del fluido en las narinas. Los animales recibieron ya sea el vehículo o el compuesto a un volumen de la dosis de 0.5 ml/kg.

Los animales a los que se les ha permitido recuperarse después de la dosificación fueron anestesiados terminalmente con hypnorm:hypnovel:agua (1.5:1:2 a 2.7 ml/kg). Una vez suficientemente anestesiados, se administra la HNE (600 unidades/ml) o salmuera estéril por instilación traqueal transoral a un volumen de 100 µl utilizando un microrrociador de Pen Century. Los animales se mantuvieron en una caja de

temperatura controlada y se les dan dosis superiores del anestésico que las requeridas para asegurar la anestesia continua hasta la terminación.

Los animales fueron sacrificados (0.5 ml a 1 ml de pentobarbitona sódica) una hora post-estimulación con HNE. La tráquea fue expuesta y se hizo una incisión pequeña entre dos anillos de la tráquea permitiendo que una cánula (calibre 10, O.D. 2-10 mm, Portex Ltd.) sea insertada a aproximadamente 2 cm en la tráquea hacia el pulmón. Esta fue asegurada en su lugar con una ligadura de algodón. Los pulmones fueron lavados entonces (BAL) tres veces con alícuotas de 4 ml de salmuera amortiguada con fosfato heparinizada (PBS) (10 unidades/ml). La BALF resultante se mantiene sobre hielo hasta que la misma fue centrifugada.

La BALF se centrifugó a 1000 r.p.m. durante 10 minutos en una máquina centrífuga enfriada entre 4 y 10 °C. El sobrenadante fue desechado y las pelotillas de las células se resuspendieron en 1 ml de CETAB/PBS al 0.1 % para lisar la células. Los lisados celulares se congelaron hasta que se pudo hacer el análisis espectrofotométrico para verificar el contenido de sangre. Se preparan los estándares para fabricar soluciones de la sangre entera de la rata en CETAB/PBS al 0.1 %.

Una vez descongelados, 100 µl de cada suspensión de las células lisadas se colocaron en una cavidad separada de una placa de fondo plano de 96 cavidades. Todas las muestras fueron probadas por duplicado y 100 µl de CETAB/PBS al 0.1 % se incluyeron en la placa como una solución de ensayo en blanco. La OD de los contenidos de cada cavidad se midió a 415 nm utilizando un aparato spectramax 250 (Molecular devices).

Una curva estándar fue construida midiendo la OD (a 415

49

nm) de diferentes concentraciones de sangre en 0.1 % de CETAB/PBS (30, 10, 7, 3, 1, 0.3, 0.1 µl/ml).

La cantidad de sangre en cada muestra experimental se calcula por la comparación con la curva estándar. Los datos
5 fueron analizados como sigue:

- 1) La OD promedio para los duplicados fue calculada
- 2) El valor para la solución de ensayo en blanco se restó del valor para todas las otras muestras
- 3) Los datos fueron analizados para evaluar la
10 normalidad de la distribución.

Los compuestos (IA) y (II) mostraron una reducción estadísticamente significativa en la hemorragia del 95 % y 88 % respectivamente con relación al control cuando se administra a 100 µg/kg i.t, 6 horas previo a la HNE.

15 Comparación de las vidas medias en el pulmón del compuesto de la invención y el compuesto del Ejemplo 18 de WO2007/129060

Ensayo de PK

El material de prueba se formula a 20 µg/mL en Tween 80 al 0.2 % en salmuera. Las soluciones fueron sonicadas y
20 calentadas en un baño de hielo a 40 °C previo a la dosificación. Las ratas de Sprague-Dawley macho recibieron una administración intra-traqueal única del material de prueba por medio de una aguja dosificadora de Penn-Century al nivel de la dosis nominal de 10 µg/kg. Después de la dosificación cinco
25 ratas de cada grupo fueron anestesiadas terminalmente con pentobarbitona de sodio a las 1, 2, 4, 8, 24, 72 y 96 horas para el compuesto (IA) (base libre) y 1, 4, 8, 24, 72, 96, 168, 264 y 336 para el compuesto (II) (base libre) post-dosis. La sangre fue muestreada a partir de la vena de la cola, después
30 de lo cual se abrió el pecho, al animal se le extrajo la sangre

por perfusión y los pulmones se removieron y se congelaron rápidamente. Después de la recolección las muestras de sangre se centrifugaron (10000xg, 2 minutos a 4 °C). El plasma fue removido y ambos se almacenaron congelados a -20 °C. Los pulmones de la rata fueron homogeneizados en agua (sobre hielo) para dar una relación de 1 parte del pulmón : 2 partes de agua (p/v). Una alícuota de 100 µL de cada material homogéneo se extrajo por la adición de 200 µL de acetonitrilo que contiene un estándar interno analítico. Después del mezclado en forma de remolino y la centrifugación (10000xg, 5 minutos a 4 °C), una alícuota de 100 µL fue combinada con 50 µL de agua en un vial de LC de volumen bajo. Las muestras se mezclaron completamente y se evaluaron para verificar los compuestos de prueba por LCMSMS contra una serie de estándares de la curva de calibración igualadas en la matriz, preparadas por el enriquecimiento del material homogéneo del pulmón de la rata de control y la extracción de alícuotas de 1000 µL utilizando en el método descrito para las muestras anteriores.

El material de prueba fue analizado sobre un espectrómetro de masa de triple cuadrupolo (AB Sciex API 3000) equipado con una bomba de LC y el automuestreador (Reliance). El material de prueba fue detectado en el modo de iones positivos de un aparato Turbo Ion Spray. La separación analítica del material de prueba fue facilitada sobre una columna analítica de 5 µm C18 de fase inversa (Higgins Clipeus, 50 x 3 mm) utilizando una fase móvil de ácido fórmico al 0.5 %, agua y acetonitrilo a una velocidad de flujo de 1 mL/min. Las condiciones iniciales consistieron de 0.5 % de ácido fórmico en 90 % de agua, 10 % de acetonitrilo que se mantuvieron durante 1 minuto previo al inicio de un

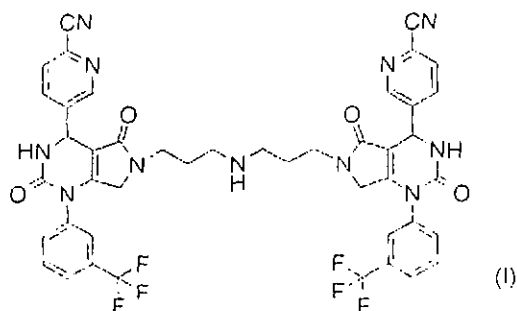
5

gradiente lineal. El contenido de agua de la fase móvil se redujo a 10 % durante 2 minutos con un incremento concomitante en el acetonitrilo. Las condiciones finales fueron mantenidas durante 1 minuto adicional antes de
5 regresar a las condiciones iniciales.

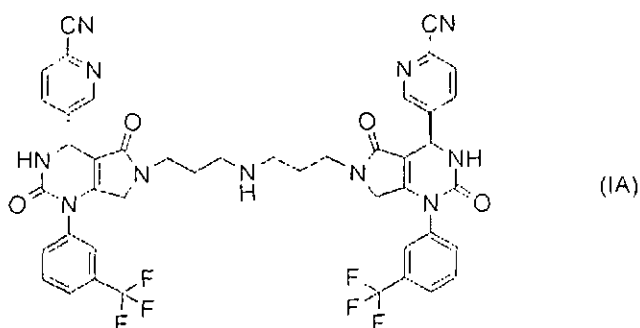
La $t_{1/2}$ del pulmón terminal observada del compuesto (IA) de la invención fue de 37 h con un intervalo de confianza del 80 % de 31-46 h. Esta fue significativamente más breve que el compuesto de comparación del Ejemplo 18 de WO2007/129060,
10 que tuvo una $t_{1/2}$ del pulmón terminal de 94 h con intervalos de confianza del 80 % de 85-104 h.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque es de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable:



10 2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la estereoconfiguración R-R mostrada en la fórmula (IA) predomina sobre la configuración R-S y/o S-S:



20 3. Una composición farmacéutica, adaptada para el suministro a los pulmones por inhalación, caracterizada por que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2 y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 4. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para el tratamiento por inhalación de, o para la manufactura de una composición inhalable para el tratamiento de, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, síndrome de tensión respiratoria aguda, enfisema pulmonar, enfisema inducido
30 por fumar o fibrosis quística.

53

5. Un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, síndrome de tensión respiratoria aguda, enfisema pulmonar, enfisema inducido por fumar o fibrosis quística, en un sujeto que padece de tal enfermedad, caracterizado porque comprende administrar al sujeto por inhalación pulmonar una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2.



(51) International Patent Classification:
C07D 519/00 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(74) Agent: PERRY, Robert Edward; Gill Jennings & Every
LLP, Broadgate House, 7 Eldon Street, London Greater
London EC2M 7LH (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2010/050092

(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.

(22) International Filing Date:
22 January 2010 (22.01.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0901616.3 30 January 2009 (30.01.2009) GB
0908068.0 11 May 2009 (11.05.2009) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): PUL-
MAGEN THERAPEUTICS (INFLAMMATION)
LIMITED [GB/GB]; Stoke Court, Stoke Poges, Slough,
Berkshire SL2 4SY (GB).

(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).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): EDWARDS, Chris-
tine [GB/GB]; Argenta Discovery Limited, 8-9 Spire
Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR
(GB). KULAGOWSKI, Janus [GB/GB]; Argenta Dis-
covery Limited, 8-9 Spire Green Centre, Flex Meadow,
Harlow Essex CM19 5TR (GB). FINCH, Harry
[GB/GB]; Argenta Discovery Limited, 8-9 Spire Green
Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR (GB).

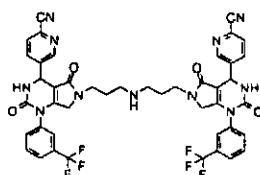
Published:

— with international search report (Art. 21(3))



WO 2010/086638 A1

(54) Title: DIMERIC PYRROLOPYRIMIDINEDIONE AND ITS USE IN THERAPY OF RESPIRATORY DISEASES



(I)

(57) Abstract: The compound of formula (I) is an inhibitor of human neutrophil elastase, useful for inhalation treatment of pul-
monary inflammation.

SS

BIANCHETTI • BRACCO • MINOJA

Italian Patent Agents
European Patent Attorneys
European Trade Mark Attorneys

Via Plinio, 63
20129 MILANO ITALY
Tel. +39 02.76021218 r.a.
Fax +39 02.783078 - 02.76024366
E-mail: mailbox@scb.it

GIUSEPPE BIANCHETTI
Prof. Org. Chemistry

MAURO BRACCO
Public Accountant

MARINA BIANCHETTI
Dr. Medicinal Chemistry

FABRIZIO MINOJA
Dr. Chemistry

PAOLO BANFI
Dr. Medicinal Chemistry

ELEONORA BRACCO
Dr. Economics

International Bureau of WIPO
34, Chemin des Colombettes
1211 GENEVA 20
Switzerland

Milano
6 July 2011

Your ref.
Our ref. SCB 1352 PCT/FM/cgr
(to be indicated in the reply)

By fax with Federal Express confirmation

Dear Sirs,

**RE: International patent appl. No. PCT/GB2010/050092
filed on 22 January 2010
in the name of PULMAGEN THERAPEUTICS (INFLAMMATION) LIMITED**

The present applicants assigned their rights on the above case to:

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43100 PARMA

Italy

of Italian nationality.

I kindly ask you to record this change according to Rule 92bis.

Further, I hereby inform you that CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. appointed me, the undersigned, as their agent on the above case. Please find enclosed the relevant Power of Attorney.

Looking forward to receiving your confirmation in this respect, I remain,

Yours faithfully,

BIANCHETTI BRACCO MINOJA
Fabrizio Minoja

Encl.: Power of Attorney

Oficina Internacional de la OMPI
34, Chemin des Colombettes
1211 GINEBRA 20
Suiza

Milano

6 de Julio de 2011

Su ref:

SCB 1352 PCT/FM/cgr

Nuestra ref:

(a indicarse en la respuesta)

Por fax con la confirmación de Federal Express

Estimados Señores.

RE: Solicitud de patente Internacional No. PCT/GB2010/050092
Presentada el 22 de enero de 2010.
A favor de PULMAGEN THERAPEUTICS (INFLAMMATION) LIMITED

Los presentes solicitantes cedieron sus derechos en el caso antes mencionado a:

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43100 PARMA

Italia

De nacionalidad italiana

Les solicito atentamente que registren este cambio de conformidad con la Regla 92bis.

Además, por medio de la presente les confirmo que CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. señala al suscrito, como su representante en el caso antes mencionado. Anexo a este documento encontrarán el Poder notarial correspondiente.

Esperando recibir su confirmación a este respecto:

Atentamente

BIANCHETTI BRACCO MINOJA

Fabrizio Minoja

Anexo: Poder notarial

57



No. 11-095069- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 16:21:41

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eva: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 57

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE ☐

☐

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 ☐

Doctor(a)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

REFERENCIA	Radicación No.	11 095069
	Solicitud internacional	PCT/GB2010/050092
	Fecha inicio fase nacional	30/08/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15072

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

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

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

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

Continúa en la página siguiente...

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



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

23 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11