



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

04-76725

54. TITULO R-(-)-1-(2-(7-CLOROBENZO(b)TIOFEN-3-IL)-METOXI)-2-(2,4-DICLOROFENIL)-
-ETIL)-1H-IMIDAZOL

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE FERRER INTERNACIONAL S.A.

DOMICILIO BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. _____

SS

PETITORIO

AS: 94.877



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04076775 04080300 Folios: 55
Fecha (HUB): 2004-08-06 17:22:47
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC 411 PRESENTA
Dependencia: 0800 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

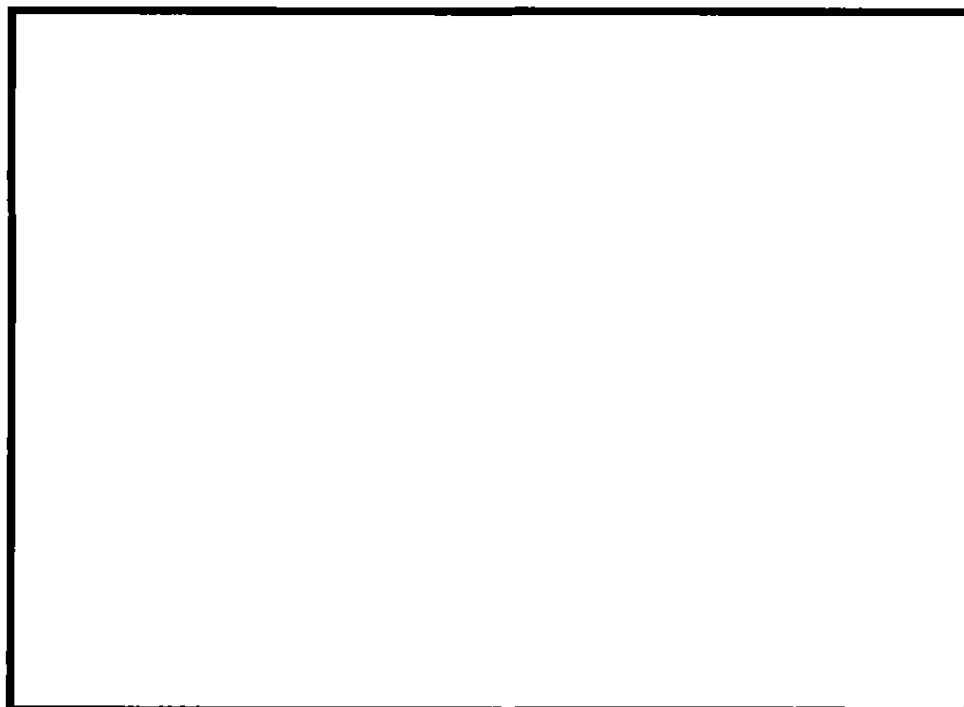
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: FERRER INTERNACIONAL S.A. Dirección: Gran Vía Carlos III, 94, E-08028, Barcelona, España Nacionalidad o Domicilio: España Lugar de Constitución: España Teléfono: Fax E-mail		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número 170.322 TP 1003
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Rafael Foguet, Jorge Ramentol, Antonio Guglietta, Celia Palacin, Luis Anglada Dirección: Llucanes, 8, E-08022 Barcelona, ES; Lleó XIII, 2, E-08022, Barcelona, ES; Monistrol, 12, E-08970 Sant Joan Despi, ES; Nena Casas, 66, E-08017, Barcelona, ES; Bruch, 111, E-08009, Barcelona, España (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: España (Respectivamente)		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP03/01089</u> Fecha <u>04-02-2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/068770 A1</u> Fecha <u>21-08-2003</u>			
Título (54): <u>R-(-)-1-[2-(7-CLOROBENZOTIOTOFEN-3-IL-METOXI)-2-(2,4-DICLOROFENIL)-ETIL]-1H-IMIDAZOL</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K31/4178</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>ES</u>	<u>11-02-2002</u>	<u>200200328</u>
9 Comprobante de pago No. <u>04-47347</u> Fecha <u>04-08-2004</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$400.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, al 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 efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ 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.
- ☒ Otros: Ejemplos adicionales.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04076775 0-03-000 Folios: 55
Fecha (RD): 2004-06-06 17:22:47
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 47,347
FECHA : JUNIO 11 DE 2004

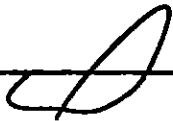
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21741634	11/06/2004	36,217,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 August 2003 (21.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/068770 A1

(51) International Patent Classification²: **C07D 409/12, A61K 31/4178, A01N 43/50, A61P 31/00**

(74) Agents: **KINZEBACH, Werner et al.; Reistötter, Kinze-
bach & Partner, Sternwartstrasse 4, 81679 München (DE).**

(21) International Application Number: **PCT/EP03/01089**

(22) International Filing Date: **4 February 2003 (04.02.2003)**

(25) Filing Language: **English**

(26) Publication Language: **English**

(30) Priority Data:
200200328 11 February 2002 (11.02.2002) ES

(71) Applicant (for all designated States except US): **FERRER
INTERNACIONAL S.A. [ES/ES]; Gran Via Carlos III,
94, E-08028 Barcelona (ES).**

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): **FOGUET, Rafael
[ES/ES]; Lluçanès, 8, E-08022 Barcelona (ES). RAMEN-
TOL, Jorge [ES/ES]; Lleó XII, 2, E-08022 Barcelona
(ES). GUGLIETTA, Antonio [ES/ES]; Monistrol, 12,
E-08970 Sant Joan Despí (ES). PALACIN, Celia [ES/ES];
Nena Casas, 66, E-08017 Barcelona (ES). ANGLADA,
Luis [ES/ES]; Bruch, 111, E-08009 Barcelona (ES).**

(81) Designated States (national): **AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.**

(84) Designated States (regional): **ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**

Published:

— with international search report

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

(54) Title: **R- (-) -1- [2- (7-CHLOROBENZO [b] THIOPHEN-3 -YL- METHOXY) -2- (2,4-DICHLOROPHENYL) -ETHYL] -1H-
IMIDAZOLE**

(57) Abstract: The invention relates to **R- (-) -1- [2- (7-Chloro-benzo [b] thiophen-3 - yl - methoxy) -2- (2,4-dichloro-phenyl)
-ethyl] -1H- imidazole** and the salts thereof. The invention also relates to compositions thereof and their use either for treating fungal
infections in humans and animals or combating crop diseases. A process for their preparation is also described.

WO 03/068770 A1

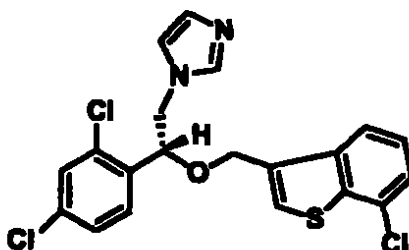
R-(-)-1-[2-(7-CHLOROBENZO[b]THIOPHEN-3-YL-METHOXY)-2-(2,4-DICHLOROPHENYL)-ETHYL]-1H-IMIDAZOLE

DESCRIPTION

5 The present invention relates to R-(-)-1-[2-(7-chlorobenz
[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-
imidazole (R-(-)-sertaconazole) and its salts, a process
for its preparation, compositions which comprise said
(compound and the use of same for treating fungal infections
10 and combating crop diseases.

Racemic 1-[2-(7-chlorobenz[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-
(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole - a compound known
as sertaconazole (WHO, INN) - is a useful antifungal agent
15 for treatment of diseases caused by fungi and yeasts in man
and in animals. Its preparation and that of its mononitrate
(are disclosed in European Patent No. 151.477.

The present invention relates to R-(-)-1-[2-(7-chlorobenz
20 [b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-
imidazole of formula (I):



(I)

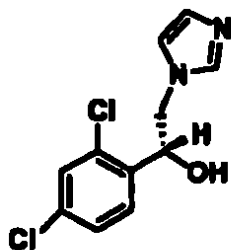
as well as its pharmaceutically acceptable addition salts.

The R-(-)-enantiomer of sertaconazole possesses an activity of about 2 times higher than that of the racemic mixture, against both fungi and yeasts (because its affinity to the target is 2 times higher) as shown in Table 1. This finding has enabled to formulate R-(-)-sertaconazole at doses $\frac{1}{2}$ of those used for racemic sertaconazole, thus providing a reduced risk of side effects and the suppression of unspecific toxicity due to the unwanted fraction of the S-(+)-enantiomer.

The mononitrate is the preferred salt of R-(-)-sertaconazole.

15

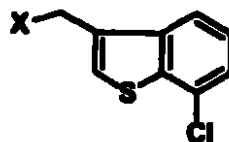
The present invention also relates to a process for the preparation of the R-(-)-enantiomer of sertaconazole and its pharmaceutically acceptable addition salts which process comprises reacting R-(-)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanol of formula ((R)-(-)-III):



((R)-(-)-III)

*6

with 3-halomethyl-7-chlorobenz[b]thiophene of formula (IV):



(IV)

wherein X is halogen.

The compound can be recovered from the reaction mixture in a manner known per se. If desired, the crude product can be further purified by methods well known in the art, e.g. crystallisation and/or chromatography.

The preparation of the S-(+)-enantiomer of sertaconazole can be accomplished accordingly using S-(+)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanol instead of the R-(-)-enantiomer.

A prerequisite for the preparation of the enantiomers of sertaconazole according to the above process is to prepare the appropriate enantiomers of intermediate 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanol (III).

The two enantiomers of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanol (III) can be prepared by resolution of the corresponding racemic mixture with an optically active

acid, preferably L-tartaric acid, D-tartaric acid, dibenzoyl-L-tartaric, dibenzoyl-D-tartaric acid or the like, according to the method described in GB Patent No. 1.244.530 and in Lämmerhofer M. and Lindner W. (Chirality 6:261-269, 1994). (R)-(-)-1-(2,4-dichloro-phenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanol is also prepared by the enantioselective reduction of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanone (II) using (-)- β -chlorodiisopinocampheylborane, [(-)-DIP chloride] leading to (R)-(-)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanol ((R)-(-)-III) with an acceptable optical purity.

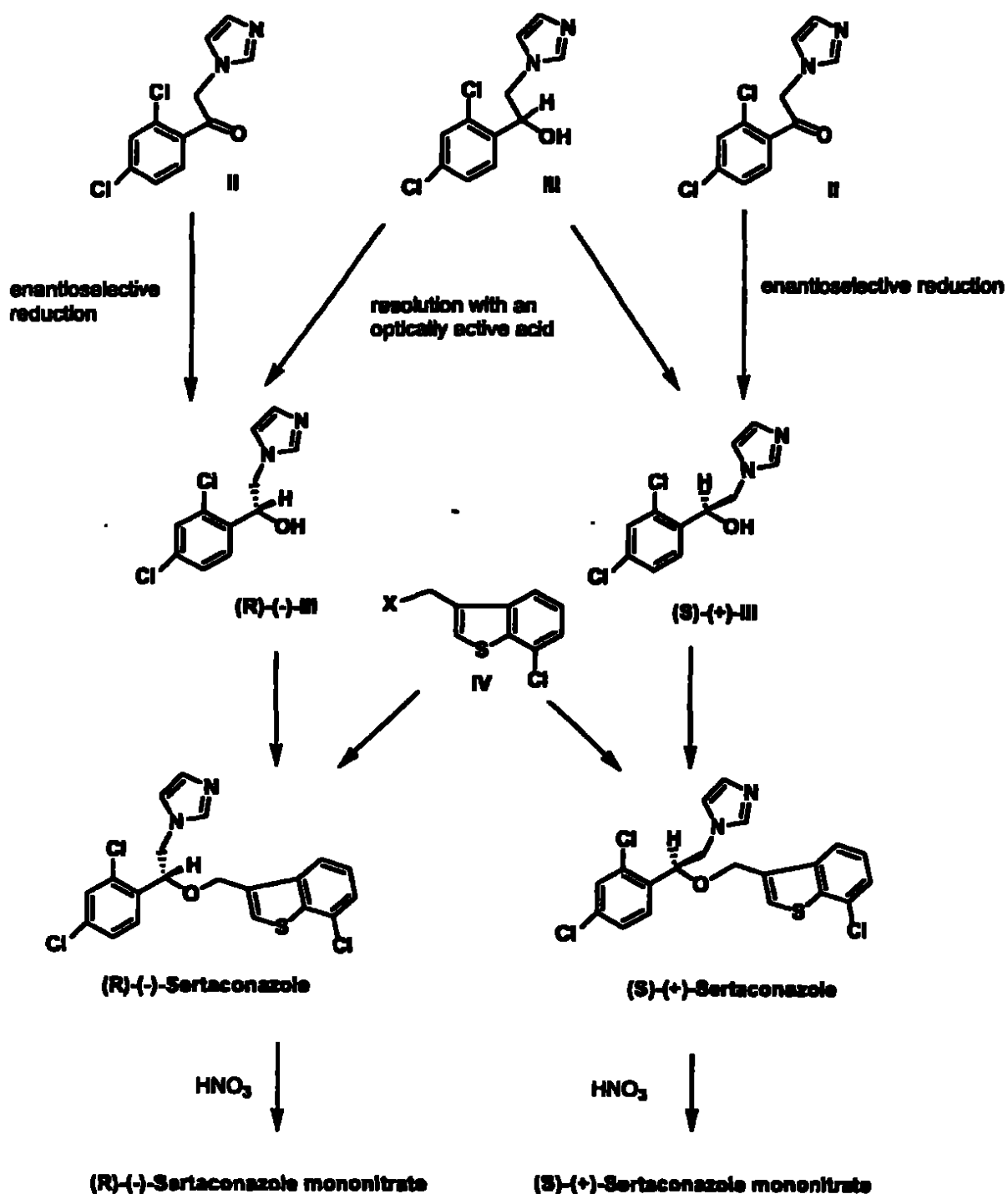
The reaction of one of the enantiomers of the intermediate f formula (III) with 3-halomethyl-7-chlorobenzo[b]thiophene (IV) is carried out to yield the corresponding enantiomer of sertaconazole as free base. Among 3-halomethyl-7-chlorobenzo[b]thiophenes, 3-chloromethyl-7-chlorobenzo[b]thiophene and 3-bromomethyl-7-chlorobenzo[b]thiophene are preferred.

20

The enantiomers of sertaconazole as free bases can be converted into the pharmaceutically acceptable salts in a manner known per se. Preferably, the mononitrates are obtained by treating with nitric acid.

25

The reaction steps for the preparation of the enantiomers of sertaconazole are shown in the following scheme.



The present invention further relates to pharmaceutical compositions comprising R-(-)-sertaconazole and/or a salt thereof and to the use of R-(-)-sertaconazole and/or a salt thereof for the treatment of infections caused by fungi and yeasts in both the man and pets, as well as against crop diseases caused by such microorganisms.

The compounds of the present invention, optionally mixed with pharmacologically acceptable carriers, can be administered to humans or animals by the oral route in the form of tablets, capsules, coated tablets, syrups, solutions, powders, granules, emulsions, oral gels, oral pastes, buccopharyngeal solutions, buccopharyngeal suspensions, buccopharyngeal gels, buccopharyngeal pastes, etc., by injectable route, by rectal route and by vaginal-intrauterine route in the form of ovulum, vaginal tablet, vaginal capsule, medicated vaginal tampon, ointment, cream, gel, foam, solution, emulsion, suspension, pessary, lotion, etc., at daily doses ranging from 50 to 400 mg; and by topical route in the form of cream, lotion, paste, suspension, ointment, emulsion, solution, foam, shampoo, powder, gel, etc., at concentrations ranging from 0.05 to 3%.

Also the compounds of the present invention, optionally in admixture with a diluent or carrier when used against crop

48

diseases can be applied by watering, atomising, spraying, dusting, or in the form of powder, cream, paste, etc., at the rate of 0.05 - 10 Kg per hectare of soil.

5 The following Examples will illustrate the preparation of the enantiomers of sertaconazole, pharmaceutical formulations containing them and their biological activity on various microorganisms.

10 Example 1: R-(-)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanol

In a 50-ml one-necked flask equipped with an addition funnel, cooling bath, magnetic stirrer and nitrogen gassing device 3.14 g (9.8 mmol, 2.5 eq.) of (-)-DIP chloride and 9
15 ml of anhydrous ethyl ether (molecular screens 4Å) are mixed. To the resultant mixture, a solution of 1 g (3.92 mmol, 1 eq.) of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanone in 10 ml of anhydrous tetrahydrofuran (molecular screens 4Å) is added drop by drop at room temperature under
20 nitrogen atmosphere. The mixture is stirred for 24 hours at room temperature under nitrogen atmosphere. 0.4 ml of methanol are added, stirred for 10 min, and the solvents are removed by reduced-pressure evaporation.

To the resultant crude, 10 ml of n-hexane and 10 ml of
25 water are added. The mixture is acidified by adding 1.6 ml of 6 M hydrochloric acid. The two phases are separated and

the organic layer is removed. The aqueous phase is neutralised with 3M NaOH until pH = 10-11 in the presence of 10 ml of ethyl ether. The two phases are separated, and the organic layer is washed with 10 ml of ethyl ether. The
5 two ethereal layers are dried over anhydrous sodium sulphate and evaporated to dryness by reduced-pressure distillation. 1.27 g of crude product are yielded and crystallised from a mixture of 5 ml of ethanol-water 1:1 v/v to give 0.8 g (R= 80%) of (R)-(-)-1-(2,4-dichloro-
10 phenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanol.

Analytical data:

DSC: peak at 107.4°C

IR spectrum: conforms

^1H - ^{13}C -NMR (DMSO) spectrum: conforms

15 $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1%, MeOH) = -80

Example 2: (R)-(-)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole

20 In a 100-ml three-necked flask equipped with a reflux cooler, immersion thermometer, addition funnel, cooling bath, and nitrogen gassing device 10 ml of dry N,N-dimethylformamide (molecular screens 4Å) and 1.27 g (11.3 mmol, 1.03 eq.) of potassium t-butoxide are mixed. To the
25 resultant mixture, cooled in a water bath, a solution of 2.83 g (11 mmol) of (R)-(-)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-

09

imidazol-1-yl-ethanol in 15 ml of dry N,N-dimethylformamide are added drop by drop. After the addition is completed, the mixture is stirred for 45 minutes and added to a solution of 2.93 g (11.2 mmol, 1.02 eq.) of 3-bromomethyl-7-chlorobenzo[b]thiophene in 7 ml of dry N,N-dimethylformamide. The reaction mixture is stirred for 4 hours at room temperature. The solvent is evaporated by reduced-pressure distillation and the residue is treated with 50 ml of methylene chloride. The resultant solution is washed twice with 30 ml of water, dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and evaporated to dryness by reduced-pressure distillation to yield 4.62 g of crude product. The crude product obtained is purified by silicagel column chromatography using a gradient of methylene chloride-methanol as an eluant. A resin (2.0 g) is obtained which is crystallised from ethyl ether (10 ml). The solid formed is filtered and dried to give 1.22 g (R = 25.1 %) of (R)-(-)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole.

20 Analytical data:

DSC: peak at 74.5°C

IR spectrum: conforms

^1H - ^{13}C -NMR (DMSO) spectrum: conforms

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1%, MeOH) = -61.0

Example 3: (S)-(+)-1-[2-(7-chlorobenz [b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole

In a 100-ml three-necked flask equipped with a reflux
5 cooler, immersion thermometer, addition funnel, cooling
bath, and nitrogen gassing device 16 ml of dry N,N-
dimethylformamide (molecular screens 4Å) and 2.04 g (18.43
mmol, 1.05 eq.) of potassium t-butoxide are mixed. To the
resultant mixture, cooled in a water bath, a solution of
10 4.44 g (17.2 mmol) of (S)-(+)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-
imidazol-1-yl-ethanol in 25 ml of dry N,N-dimethylformamide
are added drop by drop. After the addition is completed,
the mixture is stirred for 45 minutes and added to a
solution of 4.61 g (17.62 mmol, 1.02 eq.) of 3-bromomethyl-
15 7-chlorobenzo[b]thiophene in 13 ml of dry N,N-dimethyl-
formamide. The reaction mixture is stirred for 4 hours at
room temperature. The solvent is evaporated by reduced-
pressure distillation and the residue is treated with 80 ml
of methylene chloride. The resultant solution is washed
20 twice with 50 ml of water, dried over anhydrous sodium
sulphate, filtered and evaporated to dryness by reduced-
pressure distillation to yield 7.30 g of crude product.

The crude product obtained is purified by silicagel column
chromatography using a gradient of methylene chloride-
25 methanol as an eluant. A resin (3.78 g) is obtained which
is crystallised from ethyl ether (18 ml). The solid formed

is filtered and dried to give 2.61 g (R = 34.5%) of (S)-
(+)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-
dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole.

Analytical data:

5 DSC: peak at 83.4°C

IR spectrum: conforms

¹H-¹³C-NMR (DMSO) spectrum: conforms

[α]_D²⁰ (c = 1%, MeOH) = +69

10 Example 4: (R)-(-)-Sertaconazole mononitrate ((R)-(-)-1-[2-
(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichloro-
phenyl)-ethyl]-1H-imidazole mononitrate)

880 mg (2.01 mmol) of (R)-(-)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]
15 thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-
imidazole are dissolved in 5 ml of 96% ethanol. 1 ml of
water is added and heated at a temperature between 35 and
37°C. To the obtained solution, 0.23 ml of 60% nitric acid
(3 mmol, 1.5 eq.) are added. Then 3 ml of water are added
20 and cooled first at room temperature and thereafter at 10°C
for 1 hour. The formed solid is filtered, washed twice with
4 ml of water and dried at vacuum for 24 hours to give 0.9
g (R = 89%) of (R)-(-)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-
methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole
25 mononitrate.

Analytical data:

DSC: peak at 116.87°C

IR spectrum: conforms

^1H - ^{13}C -NMR (DMSO) spectrum: conforms

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1%, MeOH) = -85.00

5

Example 5: (S)-(+)-Sertaconazole mononitrate ((S)-(+)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole mononitrate)

10 2.35 mg (5.37 mmol) of (S)-(+)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole are dissolved in 17 ml of 96% ethanol. 3 ml of water are added and heated at a temperature between 35 and 40°C. To the obtained solution, 0.61 ml of 60% nitric acid
15 (8.06 mmol, 1.5 eq.) are added. Then 13 ml of water are added and cooled first at room temperature and thereafter at 10°C for 1 hour. The formed solid is filtered, washed twice with 10 ml of water and dried at vacuum for 24 hours to give 2.65 g (R = 98.5%) of (S)-(+)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole mononitrate.
20

Analytical data:

DSC: peak at 168.91°C

IR spectrum: conforms

25 ^1H - ^{13}C -NMR (DMSO) spectrum: conforms

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1%, MeOH) = +89.00

Example 6: 1% Cream formulation

Composition for 100 g	
R-(-)-Sertaconazole mononitrate	1.00 g
Palmitic and stearic acid mono- and diglyceride	6.00 g
Ketostearyl alcohol with 20 mol of ethylene oxide	1.00 g
Oleic acid decyl ester	5.00 g
Undecylenic acid monoethanolamine	2.00 g
Carbomer	1.00 g
Triethanolamine	0.60 g
Methylparaben	0.15 g
Propylparaben	0.05 g
Distilled water to volume	100.00 g

5

Example 7: 1% Gel formulation

Composition for 100 g	
R-(-)-Sertaconazole mononitrate	1.00 g
Propylene glycol	10.00 g
Carbomer	1.00 g
Tween 20	0.10 g
Phenoxyethanol	0.35 g
EDTA disodium	0.15 g
Citric acid	0.25 g
1 N Sodium hydroxide	1.50 g
Triethanolamine	1.55 g
Distilled water to volume	100.00 g

10

Example 8: Biological data

Minimal Inhibitory Concentrations (MICs) were determined by using a modification of the microdilution method M27-A recommended by the National Committee for Clinical Laboratory Standards in RPMI-1640 medium (Sigma) supplemented with glucose to a concentration of 2% and adjusted to pH 7.0 with 0.165 M morpholine propanesulfonic (MOPS) acid buffer. Serial twofold dilutions were made in modified RPMI-1640 medium from stock solutions. MICs were defined as the lowest drug concentrations resulting in 50% inhibition of growth compared to that of the growth control. The microbiological activities, expressed as geometric means, of R-(-)-sertaconazole in comparison with the S-(+)-enantiomer, which is much less active, and with racemic sertaconazole are shown in Table 1. The number of strains used in the experiments is given in parenthesis below the name of each microorganism.

20

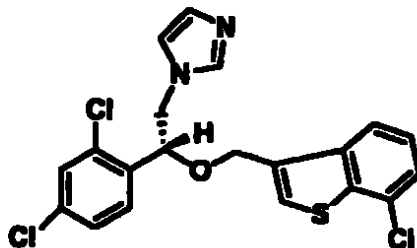
Table 1

MIC (µg/ml) of Sertaconazole nitrate and its enantiomers			
Microorganism	R-(-)enantiomer	Racemate	S-(+)enantiomer
Candida spp (42)	0.125	0.256	3.217
Dermatophytes (17)	0.04	0.08	0.17
Filamentous fungi (11)	1.76	3.11	16
Malassezia spp (11)	0.64	1.37	10.96

12

CLAIMS

1. R-(-)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole of formula (I):

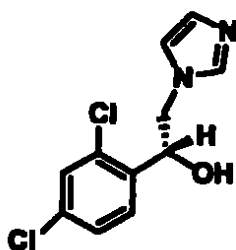


(I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

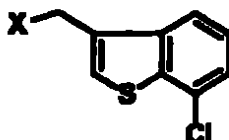
2. R-(-)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole mononitrate.

3. A process for preparing a compound according to claim 1 or claim 2, comprising reacting R-(-)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanol of formula ((R)-(-)-III):



((R)-(-)-III)

with 3-halomethyl-7-chlorobenz [b]thiophene of formula (IV):



(IV)

5 wherein X is halogen, and optionally treating the resulting R-(-)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole with a salt-forming acid.

10 4. A process according to claim 3, wherein X is chlorine or bromine.

5. A process according to claim 3 or claim 4, wherein the compound is R-(-)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole
15 mononitrate and the salt-forming acid is nitric acid.

6. A process according to any one of claims 3 to 5, wherein R-(-)-1-[2,4-dichlorophenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanol of
20 formula ((R)-(-)-(III) is prepared by enantioselective reduction of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanone with (-)- β -chlorodiisopino-camphenylborane.

7. A pharmaceutical or agricultural composition comprising
R-(-)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-
(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole or a salt
thereof.

5

8. A pharmaceutical or agricultural composition comprising
R-(-)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-
(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole mononitrate.

9. The use of R-(-)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-
methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole or a
salt thereof for the preparation of either a
pharmaceutical composition for treating fungal
infections in humans and animals or an agricultural
composition for combating crop diseases.

10. The use of R-(-)-1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-
methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole
mononitrate for the preparation of either a
pharmaceutical composition for treating fungal
infections in humans and animals or an agricultural
composition for combating crop diseases.

20

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D409/12 A61K31/4178 A01N43/50 A61P31/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A01N A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 748 806 A (FERRER INT) 18 December 1996 (1996-12-18) page 2; claims	1-10
A	M. RAGA ET AL: "New imidazole antifungal agents derived from benzo[b]thiophene" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRYCHIMICA THERAPEUTICA., vol. 21, no. 4, 1986, pages 329-332, XP002241595 PARIS FR the whole document	1-10
A	EP 0 151 477 A (FERRER INT) 14 August 1985 (1985-08-14) cited in the application claims; example 12	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 May 2003

Date of mailing of the international search report

04/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5816 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

Int'l Application No
PCT/EP 03/01089

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0748806	A	18-12-1996	WO 9620939 A1	11-07-1996
			AU 691234 B2	14-05-1998
			AU 1387295 A	24-07-1996
			DE 69503364 D1	13-08-1998
			DE 69503364 T2	15-04-1999
			DK 748806 T3	19-04-1999
			EP 0748806 A1	18-12-1996
			ES 2120720 T3	01-11-1998
			FI 963392 A	30-08-1996
			JP 9510234 T	14-10-1997
			NO 963291 A	07-08-1996
			NZ 278402 A	24-10-1997
			US 5939555 A	17-08-1999
EP 0151477	A	14-08-1985	ES 8504779 A1	16-07-1985
			ES 533353 A2	16-02-1986
			ES 535656 A2	16-02-1986
			CA 1250586 A1	28-02-1989
			DE 3579602 D1	18-10-1990
			EP 0151477 A2	14-08-1985
			JP 1665006 C	19-05-1992
			JP 3031198 B	02-05-1991
			JP 60181086 A	14-09-1985
			PH 21405 A	15-10-1987
			US 5135943 A	04-08-1992
			ZA 8410086 A	30-04-1986

10/15

ADDITIONAL EXAMPLES

4)
17/16

Example 1': R-(-)-1-(2,4-dichloro-phenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanol

A solution of 5 g of 1-(2,4-dichloro-phenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanol in a mixture of acetone-methanol (25ml-20ml) was added slowly to D-tartaric acid (3.21 g) dissolved in a mixture of acetone-methanol (25ml-10ml), at room temperature. When the addition was completed, the reaction mixture was stirred for 30 additional minutes at room temperature. The solid obtained was filtered and recrystallized in methanol. Isolated yield: 1.85 g (37%), enantiomeric purity: >98% R-isomer.

Example 4': (R)-(-)-Sertaconazole mononitrate ((R)-(-)-1-[2-(7-chloro-benzo[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-1H-imidazole mononitrate)

In a 500 ml flask, equipped with mechanical stirrer was charged 15.72 g of R-(-)-1-(2,4-dichloro-phenyl)-2-imidazol-1-yl-ethanol, 45 ml of toluene, 1.05 g of tetrabutylammonium hydrogen sulphate and 24.5 g of 18 N aqueous NaOH. The mixture was heated to 35-40°C and the temperature kept for 15 additional minutes. Then, a solution of 3-bromomethyl-7-chloro-benzo[b]thiophene in 376 ml of toluene was added in 30 minutes. The temperature was kept 2.5 hours between 37 and 40°C, and then water was added. The organic layer was washed with water. After concentrating at reduced pressure, the crude product was dissolved in 150 ml of absolute ethanol. A mixture of 9.1 g of 60% HNO₃ and 130 ml of water was slowly added and when the addition was completed, the reaction mixture was cold to 0°C. The solid obtained was filtered, recrystallized in acetone-ethanol and dried. Isolated yield: 24.5 g (80%).

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

21 de Agosto de 2003 (21.08.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/068770 A1

- (61) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 408/12, A61K 31/4178, A01N 43/50, A61P 31/00
- (21) Numero de Solicitud Internacional: PCT/EP03/01088
- (22) Fecha de Entrega Internacional: 4 de Febrero de 2003 (04.02.2003)
- (25) Lenguaje de entrega: Inglés
- (26) Lenguaje de Publicación: Inglés
- (30) Datos de la Prioridad:
200200328 11 de Febrero de 2002 (11.02.2002) EP
- (71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): FERRER INTERNACIONAL S.A. [ES/ES]; Gran Via Carlos III, 94, E-08028 Barcelona (ES)
- (72) Inventores, e:
- (75) Inventores/solicitantes (solo para US): FOGUET, Rafael [ES/ES]; Lucanès, 8, E-08022 Barcelona (ES). RAMENTOL, Jorge [ES/ES]; Lleó XIII, 2, E-08022 Barcelona (ES). GUGLIETA, Antonio [ES/ES]; Manisrol, 12, E-08870 Sant Joan Desol (ES). PALACIN, Cella [ES/ES]; Nena Casa, 88, E-08017 Barcelona (ES). ANGLADA, Lufe [ES/ES]; Bruch, 111, E-08009 Barcelona (ES)
- (74) Apoderado: KINZENBACH, Werner y colaboradores; Reitstötter, Kinzebach & Partner, Sternwartestrasse 4, 81679 München (DE)
- (81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FIM GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicado:
— con el informe de búsqueda internacional.
- Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: R-(-)-1-[2-(7-CLOROBENZO[b]TIOFEN-3-IL-METOXI)-2-(2,4-DICLOROFENIL)-ETIL]-1H-IMIDAZOL

(57) Resumen: La invención se relaciona con la R-(-)-1-[2-(7-cloro-benzo[b] tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]1H-imidazol y sales de la misma. La invención también se relaciona con composiciones de la misma y su uso para tratar infecciones de hongos en humanos y animales o para combatir enfermedades en cosechas. También se describe n proceso para su preparación.

18
✓

R-(-)-1-[2-(7-CLOROBENZ [b]TIOFEN-3-IL-METOXI)-2-(2,4-DICLOROFENIL)-ETIL]-1H-IMIDAZOL

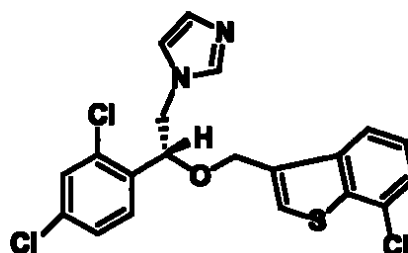
Descripción

5 La presente invención se refiere al R-(-)-1-[2-(7-clorobenzo [b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol (R-(-)-sertaconazol) y sus sales, a un procedimiento para su obtención, a preparaciones que contienen dichos compuesto y al uso de las mismas para el
10 tratamiento de las infecciones y combatir las enfermedades del campo.

El 1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol racémico, compuesto conocido con
15 el nombre de Sertaconazol (OMS, DCI), es un antifúngico útil en el tratamiento de las enfermedades producidas por hongos y levaduras en el hombre y en los animales. Su obtención y la de su mononitrato se describen en la Patente Europea N° 151.477.

20

La presente invención se refiere al R-(-)-1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol de fórmula (I):



(I)

así como a sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

5

El enantiómero R-(-) del Sertaconazol posee una potencia de alrededor de 2 veces la de la mezcla racémica, tanto frente a hongos como a levaduras (debido a que su afinidad frente a la diana es 2 veces mayor) tal como se describe en la

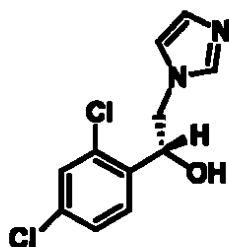
10 Tabla 1. Este descubrimiento permite formular el R-(-)-Sertaconazol a dosis $\frac{1}{2}$ de las empleadas con el Sertaconazol racémico, con la consiguiente disminución del riesgo de efectos secundarios y la supresión de la toxicidad inespecífica debida a la fracción indeseable del

15 enantiómero S-(+).

Como sal preferida del R-(-)-Sertaconazol se elige el mononitrato.

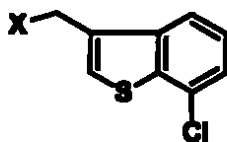
20 La presente invención se refiere también a un procedimiento para la obtención del enantiómero R-(-) del Sertaconazol y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, cuyo proceso consiste en hacer reaccionar el R-(-)-1-(2,4-

dicloro-fenil)-2-imidaz 1-1-il-etanol de fórmula ((R)-(-)-
III):



((R)-(-)-III)

5 con un 3-halometil-7-clorobenzo[b]tiofeno de fórmula
general (IV):



(IV)

donde X es halógeno.

10

El compuesto puede recuperarse de la mezcla de reacción de
una manera *per se*. Si se desea, se puede además purificar
el producto crudo por medio de métodos bien conocidos en el
estado de la técnica, por ejemplo, cristalización y/
15 cromatografía.

La obtención del enantiómero S-(+) del Sertaconazol puede
realizarse por consiguiente con el S-(+)-1-(2,4-dicloro-
fenil)-2-imidazol-1-il-etanol en lugar del enantiómero (R)-
20 (-).

Un requisito previ para la obtención de los enantiómeros del Sertac nazol según el citado procedimiento es preparar los enantiómeros adecuados del intermedio 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-imidazol-1-il-etanol (III).

5

Los dos enantiómeros del 1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazol-1-il-etanol (III) pueden obtenerse por resolución de la correspondiente mezcla racémica con un ácido ópticamente activo, con preferencia el ácido L-tartárico, el D-tartárico, el dibenzoil-L-tartárico, el dibenzoil-D-tartárico o análogos, de acuerdo con el método descrito en la Patente GB 1.244.530 y en Lämmerhofer M., Lindner W. (Chirality 6:261-269, 1994). El (R)-(-)-1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazol-1-il-etanol se obtiene también por 15 reducción enantioselectiva de la 1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazol-1-il-etanona (II) con (-)- β -clorodisopinocanfenilborano, [(-)-DIP cloruro], lo que conduce al (R)-(-)-1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazol-1-il-etanol ((R)-(-)-III) con una pureza óptica aceptable.

20

La reacción de uno de los enantiómeros del intermedio de fórmula (III) con el 3-halometil-7-cloro-benzo[b]tiofeno (IV) se lleva a cabo para obtener el correspondiente enantiómero del Sertaconazol en forma de base libre. Entre 25 los 3-halometil-7-clorobenzo[b]tiofenos, resultan

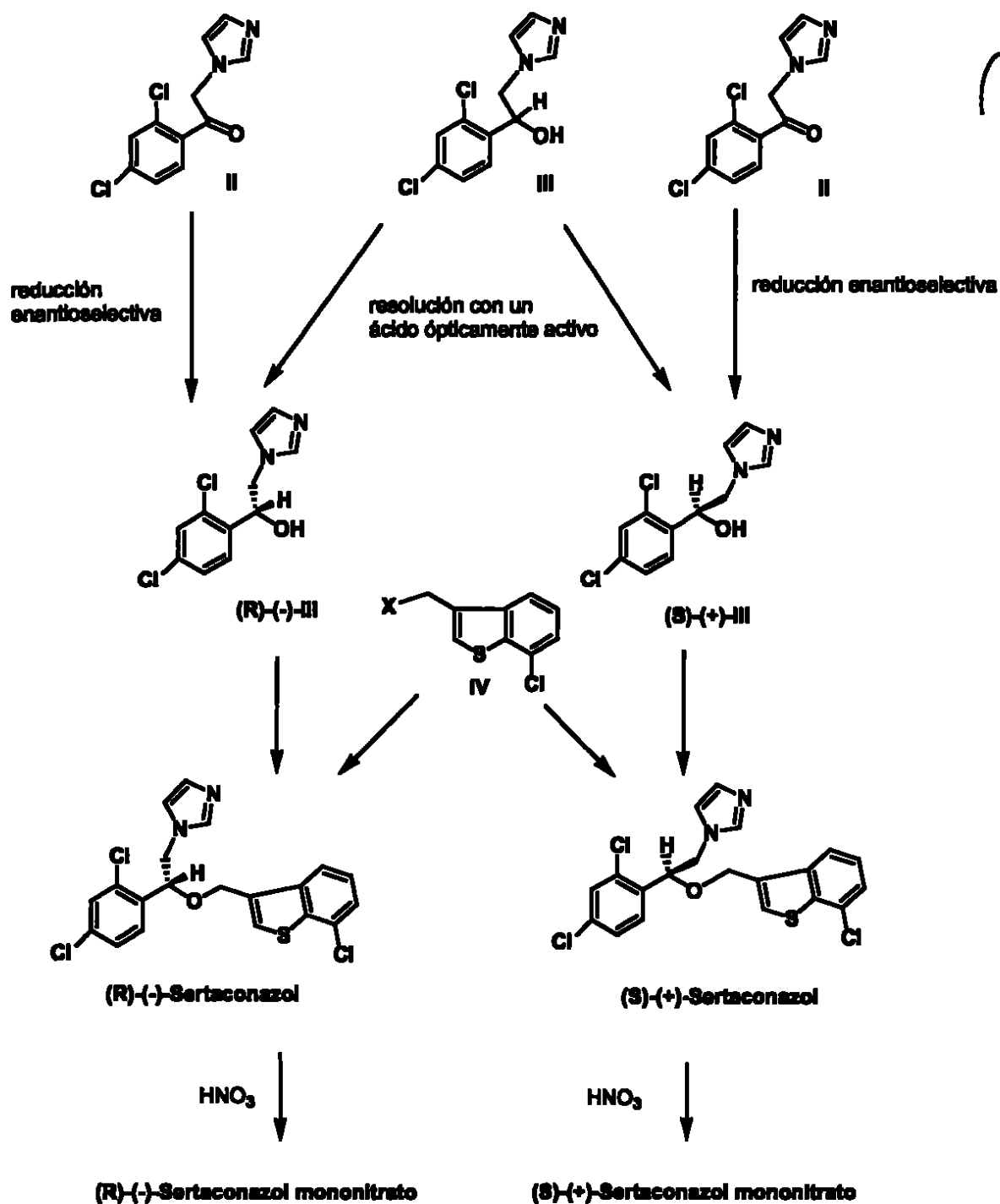
preferidos el 3-cl rometil-7-clorobenzo[b]tiofen y el 3-br mometil-7-cloro-benz [b]tiofeno.

22



Los enantiómeros del Sertaconazol en forma de bases libres
5 pueden transformarse en las sales farmacéuticamente
aceptables de una manera conocida *per se*. Con preferencia
los mononitratos se obtienen por tratamiento con ácido
nítrico.

10 Las reacciones de obtención de los enantiómeros del
Sertaconazol se muestran en el siguiente esquema.



La presente invención se refiere además a preparaciones
 5 farmacéuticas conteniendo el producto R-(-)-Sertaconazol
 y/o sus sales y su uso en el tratamiento de las infecciones
 causadas por hongos y levaduras tanto en el hombre como en

los animales domésticos, así como para combatir las enfermedades del campo causadas por dichos microorganismos.

Los compuestos de la presente invención mezclados
5 opcionalmente con los excipientes farmacológicamente
aceptables pueden ser administrados por vía oral a humanos
o animales en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos
recubiertos, jarabes, soluciones, polvos, gránulos,
emulsiones, geles orales, pastas orales, soluciones
10 bucofaríngeas, suspensiones bucofaríngeas, geles
bucofaríngeos, pastas bucofaríngeas, etc., por vía
inyectable, por vía rectal y por vía vaginal-intrauterina
en forma de óvulos, comprimidos vaginales, cápsulas
vaginales, tampones vaginales medicamentosos, ungüentos,
15 cremas, geles, espumas, soluciones, emulsiones,
suspensiones, pesarios, lociones, etc., a dosis diarias
comprendidas entre 50 y 400 mg ambas inclusive; y por vía
tópica en forma de cremas, lociones, pastas, suspensiones,
ungüentos, emulsiones, soluciones, espumas, champús,
20 polvos, geles, etc., a concentraciones comprendidas entre
0,05 y 3% ambas inclusive.

También los compuestos de la presente invención mezclados
opcionalmente con un diluyente o portador cuando se
25 utilizan contra las enfermedades del campo pueden
administrarse por riego, vaporizaciones, pulverizaciones,

fumigaciones, o en formas de polvo, crema, pasta, etc., a razón de 0,05 - 10 kg por hectárea de terren .

25

Los siguientes ejemplos ilustrarán la obtención de 1 s
5 enantiómeros del Sertaconazol, formulaciones farmacéuticas que los contienen y su actividad biológica sobre varios microorganismos.

Ejemplo 1: R-(-)-1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazol-1-il-
10 etanol

En un matraz reactor de 50 ml de una boca, equipado con embudo de adición, baño para refrigerar, agitación magnética y dispositivo para el paso de nitrógeno gas se
15 colocan 3,14 g (9,8 mmol, 2,5 eq.) de (-)-DIP cloruro y 9 ml de éter etílico anhidro (tamices moleculares 4Å). Sobre la disolución resultante se adiciona gota a gota a temperatura ambiente y manteniendo una atmósfera e nitrógeno, una disolución de 1 g (3,92 mmol, 1 eq.) de 1-
20 (2,4-diclorofenil)-2-imidazol-1-il-etanona en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro (tamices moleculares 4Å). Se mantiene la agitación a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 24 h. Se añaden 0,4 ml de metanol, se agita durante 10 min y se eliminan los disolventes por
25 evaporación a presión reducida.

Sobre el crudo resultante se añaden 10 ml de n-hexano y 10 ml de agua. Se acidifica mediante adición de 1,6 ml de ácido clorhídrico 6M. Se separan las dos fases y la parte orgánica se desecha. Se basifica la fase acuosa con NaOH 3M hasta pH = 10-11 en presencia de 10 ml de éter etílico. Se separan las dos fases y se lava la parte acuosa con 10 ml de éter etílico. Las dos fases etéreas reunidas se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a sequedad por destilación a presión reducida. Se obtienen 1,27 g de producto crudo, los cuales después de cristalizar en 5 ml de una mezcla etanol-agua (1:1 v/v) rinden 0,8 g (R= 80%) de (R)-(-)-1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazol-1-il-etanol.

Resultados analíticos del producto obtenido:

DSC: pico a 107,4°C

Espectro IR: conforme

Espectro ^1H - ^{13}C -RMN (DMSO): conforme

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1%, MeOH) = -80

Ejemplo 2: (R)-(-)-1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol

En un matraz reactor de 100 ml de tres bocas, equipado con refrigerante de reflujo, termómetro de inmersión, embudo de adición, baño para refrigerar y dispositivo para el pase de nitrógeno gas, se colocan 10 ml de N,N-dimetilformamida seca (tamices moleculares 4Å) y 1,27 g (11,3 mmol, 1,03 eq)

D 27

de t-butoxido potásico. Sobre la disolución resultante, refrigerada c n un baño de agua, se adiciona gota a gota una disolución de 2,83 g (11 mmol) de (R)-(-)-1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazol-1-il-etanol en 15 ml de N,N-dimetilformamida seca. Finalizada la adición, se mantiene la agitación durante 45 minutos y sobre la misma se adiciona una disolución de 2,93 g (11,2 mmol, 1,02 eq.) de 3-bromometil-7-cloro-benzo[b]tiofeno en 7 ml de N,N-dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evapora el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo se trata con 50 ml de cloruro de metileno. La disolución resultante se lava dos veces con 30 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad por destilación a presión reducida. Se obtienen 4,62 g de producto crudo.

El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre Silicagel utilizando como eluyente un gradiente de cloruro de metileno-metanol. Se obtienen 2,0 g de una resina que cristaliza al tratarla con 10 ml de éter etílico. Después de filtrar y secar el sólido formado se obtienen 1,22 g (R = 25,1%) de (R)-(-)-1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol.

Resultados analíticos del producto obtenido:

DSC: pico a 74,5°C

28

Espectro IR: conforme

Espectro ^1H - ^{13}C -RMN (DMSO): conforme

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1%, MeOH) = -61.0

5 Ejemplo 3: (S)-(+)-1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol

En un matraz reactor de 100 ml de tres bocas, equipado con refrigerante de reflujo, termómetro de inmersión, embudo de
10 adición, baño para refrigerar y dispositivo para el paso de nitrógeno gas se colocan 16 ml de N,N-dimetilformamida seca (tamices moleculares 4Å) y 2,04 g (18,43 mmol, 1,05 eq.) de t-butóxido potásico. Sobre la disolución resultante, refrigerada con un baño de agua, se adiciona gota a gota
15 una disolución de 4,44 g (17.2 mmol) de (S)-(+)-1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazol-1-il-etanol en 25 ml de N,N-dimetilformamida seca. Finalizada la adición, se mantiene la agitación durante 45 minutos y sobre la misma se adiciona una disolución de 4,61 g (17,62 mmol, 1,02 eq.) de
20 3-bromometil-7-cloro-benzo[b] tiofeno en 13 ml de N,N-dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evapora el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo se trata con 80 ml de cloruro de metileno. La
25 disolución resultante se lava dos veces con 50 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se

evapora a sequedad por destilación a presión reducida. Se
obtienen 7,30 g de producto crudo.

29

El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía en
columna sobre Silicagel utilizando como eluyente un
5 gradiente de cloruro de metileno-metanol. Se obtienen 3,78
g de una resina que cristaliza al tratarla con 18 ml de
éter etílico. Después de filtrar y secar el sólido formado,
se obtienen 2,61 g (R = 34,5%) de (S)-(+)-1-[2-(7-cloro-
benzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-
10 imidazol.

Resultados analíticos del producto obtenido:

DSC: pico a 83,4°C

Espectro IR: conforme

Espectro ^1H - ^{13}C -RMN (DMSO): conforme

15 $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1%, MeOH) = +69

Ejemplo 4: (R)-(-)-Sertaconazol mononitrato ((R)-(-)-1-[2-
(7-clorobenzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-dicloro-fenil)-
20 etil]-1H-imidazol mononitrato)

880 mg (2,01 mmol) de (R)-(-)-1-[2-(7-cloro-benzo[b]tiofen-
3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol se
disuelven en 5 ml de etanol del 96%. Se adiciona 1 ml de
25 agua y se calienta a una temperatura comprendida entre 35 y
37°C. Se obtiene una disolución sobre la que se adicionan

0,23 ml de ácido nítrico del 60% (3 mmol, 1,5 eq.). Se
adicionan 3 ml de agua y se enfría primero a temperatura
ambiente y después a 10°C durante 1 hora. Se filtra el
sólido formado, se lava dos veces con 4 ml de agua y se
5 seca al vacío durante 24 horas. Se obtienen 0,9 g (R=89%)
de (R)-(-)-1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofenn-3-il-metoxi)-2-
(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol mononitrato.

Resultados analíticos del producto obtenido:

DSC: pico a 116,87°C

10 Espectro IR: conforme

Espectro ^1H - ^{13}C -RMN (DMSO): conforme

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1%, MeOH) = -85.00

15 Ejemplo 5: (S)-(+)-Sertaconazol mononitrato ((S)-(+)-1-[2-
(7-clorobenzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-dicloro-fenil)-
etil]-1H-imidazol mononitrato)

2,35 g (5,37 mmol) de (S)-(+)-1-[2-(7-cloro-benzo[b]tiofen-
20 3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol se
disuelven en 17 ml de etanol del 96%. Se calienta a una
temperatura comprendida entre 35 y 40°C y se adicionan 3 ml
de agua. Se obtiene una disolución sobre la cual se
adicionan 0,61 ml de ácido nítrico del 60% (8,06 mmol, 1,5
25 eq.). Se adicionan 13 ml de agua y se enfría primero a
temperatura ambiente y después a 10°C durante 1 hora. Se

filtra el sólido formado, se lava dos veces con 10 ml de agua y se seca al vacío durante 24 horas. Se obtienen 2,65 g (R=98,5%) de (S)-(+)-1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol mononitrato.

5 Resultados analíticos del producto obtenido:

DSC: pico a 168,91°C

Espectro IR: conforme

Espectro ^1H - ^{13}C -RMN (DMSO): conforme

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1%, MeOH) = -89.00

10

Ejemplo 6: Fórmula para 100 g de crema al 1%

Composición para 100 g	
R-(-)-Sertaconazol mononitrato	1,00 g
Mono-y diglicéridos del ácido palmítico y esteárico	6,00 g
Alcohol cetosteárfilico con 20 moles de óxido de etileno	1,00 g
Ester oleico y decílico	5,00 g
Monoetanolamina del ácido undecilénico	2,00 g
Carbomer	1,00 g
Trietanolamina	0,60 g
Metilparaben	0,15 g
Propilparaben	0,05 g
Agua destilada c.s.h.	100,00 g

Ejemplo 7: Fórmula para 100 g de gel al 1%

Composición para 100 g	
R-(-)-Sertaconazol mononitrato	1,00 g
Propilenglicol	10,00 g
Carbomer	1,00 g
Tween 20	0,10 g
Fenoxietanol	0,35 g

EDTA disódico	0,15 g
Acido cítrico	0,25 g
Hidróxido sódico 1N	1,50 g
Trietanolamina	1,55 g
Agua destilada c.s.h.	100,00 g

Ejemplo 8: Datos biológicos

Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) se han
5 determinado empleando una modificación del método M27-A de
microdilución recomendado por el Comité Nacional de
Patrones Clínicos de Laboratorio en medio RPMI-1640 (Sigma)
complementado con glucosa a una concentración del 2% y
ajustado a un pH 7,0 con tampón de ácido morfolin-
10 propanosulfónico (MOPS) 0,165 M. Se han efectuado
diluciones duplicadas en serie de las soluciones madres en
el medio modificado de RPMI-1640. La CMI se define como la
concentración de producto más baja que inhibe el 50% del
crecimiento en comparación con la del crecimiento control.
15 Las actividades microbiológicas, expresadas como medias
geométricas, del R-(-)-Sertaconazol se relacionan en la
Tabla 1 en comparación con el enantiómero S-(+), que es
muchísimo menos activo, y con el Sertaconazol racémico. Al
lado del nombre de cada microorganismo figura el número de
20 cepas empleadas en el ensayo.

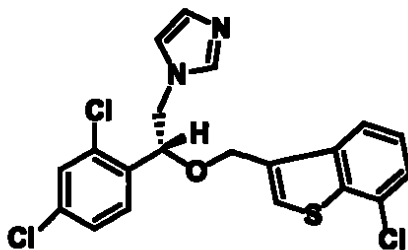
Tabla 1

CMI ($\mu\text{g/ml}$) de Sertaconazol nitrato y sus enantiómeros			
Microorganismo	R- (-) enantiómero	Racemato	S- (+) enantiómero
Candida spp (42)	0,125	0,256	3,217
Dermatofitos (17)	0,04	0,08	0,17
Hongos filamentosos (11)	1,76	3,11	16
Malassezia spp (11)	0,64	1,37	10,96

34

REIVINDICACIONES

1) R-(-)-1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol de fórmula (I):

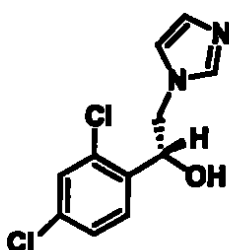


(I)

y las correspondientes sales de adición farmacéuticamente aceptables.

2) R-(-)-1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol mononitrato.

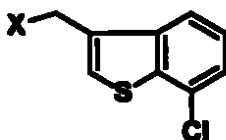
3) Procedimiento de obtención de un compuesto según la reivindicación 1ª o la reivindicación 2ª, caracterizado por hacer reaccionar el R-(-)-1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazol-1-il-etanol de fórmula ((R)-(-)-III):



((R)-(-)-III)

con un 3-halometil-7-clorobenzo[b]tiofeno de fórmula (IV):

35



(IV)

5 donde X es halógeno, y tratar opcionalmente el compuesto resultante R-(-)-1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol con un ácido formador de sales.

10 4) Procedimiento de obtención según la reivindicación 3ª, caracterizado porque X en la fórmula general (IV) es cloro o bromo.

15 5) Procedimiento de obtención según la reivindicación 3ª o reivindicación 4ª, caracterizado porque el compuesto es el R-(-)-1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol mononitrato y el ácido formador de sales es el ácido nítrico.

20 6) Procedimiento de obtención según cualquiera de las reivindicaciones 3ª a 5ª, caracterizado porque el R-(-)-1-[2,4-diclorofenil)-2-imidazol-1-il-etanol de fórmula ((R)-(-)- (III) se obtiene por reducción enantioselectiva de la 1-

(2,4-diclorofenil)-2-imidazol-1-il-etanona con (-)- β -
clorodiisopino-camfenilborano.

36

7) Composiciones farmacéuticas o agrícolas que
5 contienen R-(-)-1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-
(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol o sus sales.

8) Composiciones farmacéuticas o agrícolas que
contienen R-(-)-1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-
10 (2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol mononitrato.

9) El uso del R-(-)-1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofen-3-
il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol o sus
sales para la preparación de composiciones farmacéuticas
15 útiles en el tratamiento de las infecciones producidas por
hongos y levaduras en el hombre y en los animales o para
la preparación de composiciones agrícolas útiles para
combatir enfermedades del campo.

20 10. El uso de del R-(-)-1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofen-
3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazol
mononitrato para la preparación de composiciones
farmacéuticas útiles en el tratamiento de las infecciones
producidas por hongos o levaduras en el hombre y en los
25 animales o para la preparación de composiciones agrícolas
útiles para combatir enfermedades del campo.

RESUMEN

33
[Handwritten signature]

La invención se refiere a R-(-)-1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-
5 etil]-1H-imidazol mononitrato y sales correspondientes. La invención también se refiere a las correspondientes composiciones y al uso para el tratamiento de las infecciones producidas por hongos o levaduras en el hombre y en los animales o para combatir enfermedades del campo.
10 También se describe un procedimiento para su preparación.

EJEMPLOS ADICIONALES

Ejemplo 1': R-(-)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-imodazol-1-il-etanol

A una solución de 5 g de 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-imodazol-1-il-etanol en una mezcla de acetona-metanol (25 ml – 20 ml) se agregó lentamente a ácido D-tartárico(3.21 g) disuelto en una mezcla de acetona-metanol (25 ml – 10 ml), a temperatura ambiente. Cuando se completó la adición, la mezcla de la reacción se agitó por otros 30 minutos a temperatura ambiente. EL sólido obtenido se filtró y recrystalizó en metanol. Rendimiento aislado: 1.85 g (37%), pureza enantiomérica: >98% de isómero R.

Ejemplo 4': mononitrato de (R)-(-)- sertacanzola (mononitrato de (R)-(-)-1-[2-(7-cloro-benzo[b]tiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-1H-imidazola)

En un frasco de 500 ml, equipado con un agitador mecánico se cargaron 15,72 g de R-(-)-1-(2,4-dicloro-fenil)-2-imodazol-1-il-etanol, 45 ml de tolueno, 1.05 g de hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio y 24.5 g de NaOH acuoso 18N. La mezcla se calentó hasta 35 – 40°C y se mantuvo la temperatura por 15 minutos adicionales. Luego, se agregó una solución de 3-bromometil-7-cloro-benzo[b]tiofeno en 376 ml de tolueno en 30 minutos. La temperatura se mantuvo por 2.5 horas entre 37 y 40°C, y luego se agregó agua. La capa orgánica se lavó con agua. Después de concentrar a presión reducida, el producto crudo se disolvió en 150 ml de etanol absoluto. Se agregó lentamente una mezcla de 9.1 g de HNO₃ al 60% y 130 ml de agua y cuando se completó la adición, se enfría la mezcla de la reacción a 0°C. El sólido obtenido se filtró, se recrystalizó en acetona-etanol y se secó. Rendimiento aislado: 24.5 g (80%)

PATENT COOPERATION TREATY

AS: 94877

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

Patentanwälte
Reitstötter, Kinzebach & Part.
Eing. 19. Mai 2004
Stempel: PCT D-81679 München

To:

KINZEBACH, Werner
REITSTÖTTER KINZEBACH & PARTNER GBR
Postfach 86 08 49
D-81633 München
ALLEMAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 18.05.2004

Applicant's or agent's file reference
M42495-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP 03/01089

International filing date (day/month/year)
04.02.2003

Priority date (day/month/year)
11.02.2002

Applicant
FERRER INTERNACIONAL S.A. et al.

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

4. REMINDER

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

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

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

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

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Brell, S
Tel. +49 89 2399-7271



79.6.4

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)J
41

Applicant's or agent's file reference M42495-PCT		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/EP 03/01089	International filing date (day/month/year) 04.02.2003	Priority date (day/month/year) 11.02.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D409/12			
Applicant FERRER INTERNACIONAL S.A. et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 07.07.2003		Date of completion of this report 18.05.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 23699 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 23699 - 4485		Authorized Officer Deutsch, W Telephone No. +49 89 23699-8281 	

742

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/01089**

I. Basis of the report

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

Description, Pages

1-14 as originally filed

Claims, Numbers

1-3 as originally filed

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

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

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

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

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

6. Additional observations, if necessary:

43

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/01089**

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-3
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-3
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-3
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/01089

The examination is being carried out on the following application documents:

Text for the Contracting States:

AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LT LU LV MC MK NL PL PT RO SE SI
SK TR

Description, pages:

1-14 as originally filed

Claims, No.:

1-3 as originally filed

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 748 806 (FERRER INT) 18 December 1996 (1996-12-18)

D2: M. RAGA ET AL: 'New imidazole antifungal agents derived from
benzo[b]thiophene' EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRYCHIMICA THERAPEUTICA., vol. 21, no. 4, 1986, pages 329- 332,
XP002241595 PARIS FR

D3: EP-A-0 151 477 (FERRER INT) 14 August 1985 (1985-08-14) cited in the
application

Novelty

None of the documents D1 to D3 disclose the individual R-(-) enantiomer of 1-[2-(7-chlorobenzo[b]thiophen-3-yl-methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-1H-imidazole / sertacanazole or salts thereof, such that novelty can be

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/01089

45

acknowledged.

Inventive Step

The closest prior art is considered to be D1 to D3, since these disclose sertacanazole or the nitrate thereof having antifungal activity.

The problem underlying is considered to be the provision of compounds, which are more stable than the racemic mixture.

During the international phase of examination the Applicant has provided data to show that the isolated R-sertacatazole mononitrate is not hygroscopic, whereas the corresponding racemic mixtures of the prior art were hygroscopic. It is considered that this effect was not predictable such that an inventive step may be acknowledged.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

KINZEBACH, Werner
REISTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER GBR
Postfach 86 06 49
D-81633 München
ALEMANIA

PCT

NOTIFICACION DE TRANSMISION DEL REPORTE DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío
(Día/Mes/Año)

18.05.2004

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado

M/42495-PCT

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No. de Solicitud Internacional

PCT/EP 03/01089

Fecha Internacional de Presentación
(día/mes/año)

04.02.2003

Fecha de Prioridad (día/mes/año)

11.02.2002

Solicitante

FERRER INTERNACIONAL S.A. y colaboradores.

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del examen preliminar internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe, en caso dado con los anexos correspondientes, se hace llegar a la Oficina Internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.
3. A solicitud de una oficina seleccionada, la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y la remitirá a esta oficina.
4. **RECORDATORIO**
Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase también la información remitida por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301).

Si se tiene que enviar a una oficina seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional. Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a las oficinas seleccionadas respectivas.

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las oficinas seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Nombre y dirección postal de la IPEA/

Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 – 4465

Empleado Autorizado

Brell, S.
Teléfono No. +49 89 2399-7271

49

**TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)**

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado M/42495-PCT	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/EP 03/01089	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 04.02.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 11.02.2002
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC C07D409/12		
Solicitante FERRER INTERNACIONAL S.A. y colaboradores		

1.	Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 38.																								
2.	Este INFORME comprende un total de 5 hojas, inclusive esta portada ☐ Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base a este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas al PCT). Estos anexos comprenden en total de hojas.																								
3.	Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos: <table style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td>☒</td> <td>Base del informe</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☐</td> <td>Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Uniformidad deficiente de la invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Ciertos documentos enumerados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Ciertas deficiencias del registro internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional</td> </tr> </table>	I	☒	Base del informe	II	☐	Prioridad	III	☐	Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial	IV	☐	Uniformidad deficiente de la invención	V	☒	Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración	VI	☐	Ciertos documentos enumerados	VII	☐	Ciertas deficiencias del registro internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional
I	☒	Base del informe																							
II	☐	Prioridad																							
III	☐	Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial																							
IV	☐	Uniformidad deficiente de la invención																							
V	☒	Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración																							
VI	☐	Ciertos documentos enumerados																							
VII	☐	Ciertas deficiencias del registro internacional																							
VIII	☐	Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional																							

Fecha de presentación de la petición 07.07.2003	Fecha de la preparación de este informe 18.05.2004
Nombre y dirección postal de la IPEA/ Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx : 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Empleado Autorizado Deutsch, W Teléfono No. +49 89 2399-8281

49

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/EP 03/01089

I. Base para este reporte.

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se referencian en éste reporte como "entregadas originalmente" y nos anexadas a este reporte ya que no contienen enmendaduras (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas

1 – 14 como se entregaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1 – 3 como se entregaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos anteriormente marcados estaban disponibles o fueron suministrados a esta oficina en el idioma en el que se entregó la solicitud internacional, a menos que se diga lo contrario en este punto. Estos elementos estaban disponibles o fueron entregados a esta oficina en el siguiente idioma _____ los cuales son

- ☐ El idioma de la traducción entregada para propósitos de la búsqueda internacional (Regla 23.1 (b)).
- ☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3 (b)).
- ☐ El idioma de la traducción entregada para propósitos del examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3)

3. respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácidos divulgados en esta solicitud internacional, el examen preliminar internacional se realizó sobre la base de la secuencia:

- ☐ contenida en la solicitud en forma impresa
- ☐ entregada junto con la solicitud internacional en una forma legible en un computador
- ☐ suministrada subsiguientemente a esta oficina de forma escrita
- ☐ suministrada subsiguientemente a esta oficina en forma legible en un computador
- ☐ la declaración que la secuencia escrita suministrada no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional como se entregó ha sido suministrada
- ☐ La declaración que la información registrada en la forma legible a computador es idéntica a la secuencia escrita ha sido suministrada.

4. ☐ Las correcciones han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas:

☐ las reivindicaciones, Nos:

☐ los dibujos, hojas:

5 ☐ Este informe ha sido admitido como si (algunas de) las enmendaduras no hubieran sido hechas, ya que se considera que estas van más allá de la divulgación preliminar, como se indica el Apartado Suplementario (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas enmiendas debe ser referenciada bajo el asunto 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, de ser necesarias:

Formulario PCT/IPEA/409 (Enero 2004)

49

V. Declaración concluyente bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-3
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	1-3
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-3
	No:	Reivindicaciones	

2. CITAS Y EXPLICACIONES

Ver hoja aparte

INFORME DEL EXAMEN

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/01089

PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA APARTE

El examen se lleva a cabo sobre los siguientes documentos de la solicitud:

Texto para los estados contratantes:

AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LT LU LV MC MK NL PL PT RO
SE SI SK TR

Descripción, páginas:

1 – 14 como se entregaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1 – 3 como se entregaron originalmente

Se hace referencia a los siguientes documentos:

. D1: EP-A-0 748 806 (FERRER INT) 18 de Diciembre de 1996 (1996-12-18)

D2: M . RAGA Y COLABORADORES: "New imidazole antifungal agents derived from benzo[b]thiophene" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRYCHIMICA THERAPEUTICA., vol. 21, no. 4, 1986, páginas 329 – 332, XP002241595 PARIS FR.

D3: EP-A-0 151 477 (FERRER INT) 14 de Agosto de 1985 (1985-08-14) citado en la solicitud.

Novedad

Ninguno de los documento D1 o D3 divulga el R-(-) enantiomero individual de 1-[2-(7-clorobenzo[b]tifen-3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1H-imidazola / sertacanazola o sales del mismo, tal que la novedad puede ser reconocida.

Nivel Inventivo

El arte previo más cercano se considera que es D1 a D3, ya que estos divulgan sertacanazola o el nitrato del mismo que tiene actividad anti-hongos.

El problema subyacente se considera como el proporcionar los compuestos, los cuales son más estables que la mezcla racémica.

Durante la fase internacional del examen el solicitante ha proporcionado datos para demostrar que el mononitrato de R-sercatazola aislado no es higroscópico, mientras que las mezclas racémicas correspondientes del arte previo eran higroscópicas. Se considera que este efecto no era predecible tal que se puede reconocer un nivel inventivo.

PATENT COOPERATION TREATY

Reitstötter, Kinzebach & Part.

Eing. - 4. April 2003 the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

Sternwartstr. 4

To:

8-81679 München

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

KINZEBACH, Werner
Reitstötter, Kinzebach & Partner
Sternwartstrasse 4
81679 München
Germany

Date of mailing (day/month/year) 20 March 2003 (20.03.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference M/42495-PCT	International application No. PCT/EP03/01089

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

FERRER INTERNACIONAL S.A. (for all designated States except US)
FOGUET, Rafael et al (for US)

International filing date : 04 February 2003 (04.02.03)
Priority date(s) claimed : 11 February 2002 (11.02.02)
Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 06 March 2003 (06.03.03)
List of designated Offices :

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
EP : AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR
OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National : AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,
EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,
LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,
TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
☐ confirmation of precautionary designations (if applicable)
☒ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: Evelyne DURAND
Facsimile No. (41-22) 740-1436	Telephone No. (41-22) 338 8236

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the

 Patentanwälte
 Reitstötter, Kinzebach & Part.
 INTERNATIONAL BUREAU
 Eing. 13. Mai 2003

To:

Sternwartstr. 4 D-81679 München

 KINZEBACH, Werner
 Reitstötter, Kinzebach & Partner
 Sternwartstrasse 4
 81679 München
 Germany

Date of mailing (day/month/year) 02 May 2003 (02.05.03)	
Applicant's or agent's file reference M/42495-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/01089	International filing date (day/month/year) 04 February 2003 (04.02.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 11 February 2002 (11.02.02)
Applicant FERRER INTERNACIONAL S.A. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR" in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
11 Febr 2002 (11.02.02) ✓	200200328 ✓	ES	25 April 2003 (25.04.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740-1435	Authorized officer Evelyne DURAND Telephone No. (41-22) 338 8238
---	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES**

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

KINZEBACH, Werner
Reitstötter, Kinzebach & Partner
Sternwartstrasse 4
81679 München
ALLEMAGNE

Date of mailing(day/month/year)

21 August 2003 (21.08.03)

Applicant's or agent's file reference

M/42495-PCT

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/EP03/01089

International filing date(day/month/year)

04 February 2003 (04.02.03)

Priority date(day/month/year)

11 February 2002 (11.02.02)

Applicant

FERRER INTERNACIONAL S.A.

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

None

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

None

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 21 August 2003 (21.08.03) under No. 03/068770

4. **TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase**

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA

(✓)

INCOMPLETA

()

()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA

()

INCOMPLETA

()

()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA

()

INCOMPLETA

()

()

Firma Responsable:

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
FERRER INTERNACIONAL SA.

Oficio N° 00440

ASUNTO:	Radicación N°	04-76775
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/01089
	Fecha inicio fase nacional	11/09/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona

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

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


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

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