

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

04-94985

54. TÍTULO "N-[(2S)-4-(3,4-DIMOROBENCIL) MORFOLIN-2IL]METIL}-2-[3-[(METILSULFONIL)
AMINO] FENIL] ACETAMIDA COMO ANTAGONISTAS DE CCR3 PARA EL TRATAMIENTO DE
CONDICIONES INFLAMATORIAS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/5375

71. SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORENDA RICAURTE

T.P. 53.215
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. 23 SET 2004

202044

SS

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA
Radiación : 04094985 00000000 Folios: 7
Fecha (RD): 2004-09-23 17:19:05
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTI
Dependencia: BREN DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

① **SOLICITUD DE:**
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: GLAXO GROUP LIMITED Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Inglaterra Nacionalidad o Domicilio: Middlesex, Inglaterra Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.680.713</u> <u>TP 53.215</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: ANCLIFF, Rachael, Ann; COOK, Caroline, Mary; ELDRED, Colin, David; GORE, Paul, Martin; HARRISON, Lee, Andrew; HAYES, Martin, Alistair; HODGSON, Simon, Teanby; JUDD, Duncan, Bruce; KEELING, Suzanne, Elaine; LEWELL, Xiao, Quing; MILLS, Gail; ROBERTSON, Graeme, Michael; SWANSON, Stephen; WALKER, Andrew, John y WILKINSON, Mark. Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY. Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra	

⑤ **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/03339 Fecha: 27/03/03
⑥ **Publicación Internacional No.** WO 03/082291 A1 Fecha: 09/10/03

⑦ **Título (54):** "N-[[[(2S)-4-(3,4-DIFLUOROBENCIL) MORFOLIN-2IL]METIL}-2-{3-[(METILSULFONIL) AMINO] FENIL} ACETAMIDA COMO ANTAGONISTA DE CCR3 PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES INFLAMATORIAS"

⑧ **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/5375

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
⑨ SI ☒ NO ☐	GB	28.03.2002	0207449.0

Comprobante de Pago No. 04-68,819

Fecha: Septiembre 1

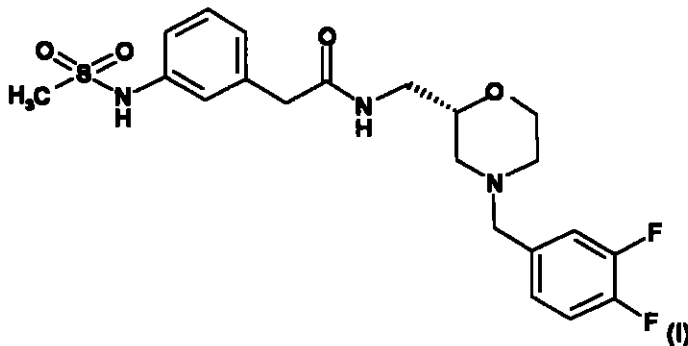
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén.

T.P. 53.215

2

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 84094985 00000000

Folios: 75

Fecha (RND): 2004-09-23 17:19:05

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA

Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 68,819

FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28721317	01/09/2004	9,600,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231

Yo, el infrascrito, Martin Emil BUCHNER, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

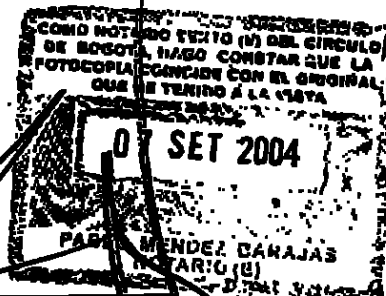
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don Peter John GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don Peter John GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

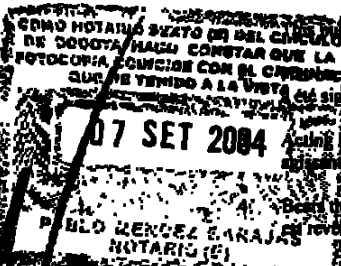
Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.


Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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



signed by **Martin E. Buchner**
Acting in the capacity of **Notary Public**
qualité de
The seal/stamp of **The Said Notary Public**
revu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/c 26 August 2004

5. at London/Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G499865**

9. Stamp: **timbre:**
10. Signature: **M. Monaghan**



For the Secretary of State Pour le Secrétaire d'Etat

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

TA
AL
des
repr
adm
trám
efeci.
tor.
lica
recurs
descrip.
scitui
instaure
parc'alm
imp: sic
determin.
y valore:
cualesqui
las medid
de nustr
oposición,
quedan far
demandant
sean comp
árbitros, des
demás faculi
presente dec
cuanto dichos
cualqui de
beneficio.

Asimismo
LLOREDA y/o
SANTAMARIA
solicitar en la
protocolización c
poder que cualq
nuestro.

Dado y firmado

Los abajo firmados, GLAXO GROUP LIMITED, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra..

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

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

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

Dado y firmado

The undersigned, GLAXO GROUP LIMITED, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain

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

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

PABLO HENRIQUEZ GARCIA
NOTARIO

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

Given and signed this

23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorized Official

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

TRADUCCION OFICIAL_No. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

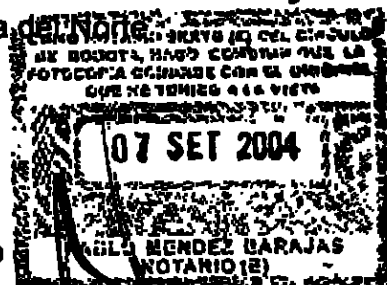
Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

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

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
3. ha sido firmado por Martin E Buchner
4. actuando como Notario Público
5. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público



CERTIFICADO

6. en Londres
7. el 26 de agosto de 2004
8. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
9. Número G499865
10. Sello/Estampilla
11. Firma: (ilegible)
12. M. Monaghan

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

25

537
GIL
FOR
*
14

ESTRATEGIAS DE MARKETING

СЪВЪЩАВАМЕ

SET 2004

PAUL MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

NOTARIO (E)

2

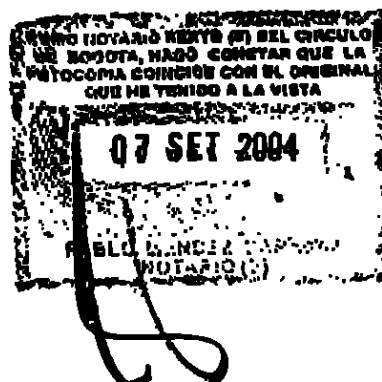
Exteriores y del Commonwealth

Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



4



FORMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Incorporated in the United States of America

Expediente No		09094985	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	7	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Sobre vacio

8

LLOREDA & CIA. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

GLAXO GROUP LIMITED
SOLICITUD PATENTE DE INVENCION
CASO AWP/PG4791
ARTE FINAL

folio 9 extracto
folio 10 y 11 tarjetas.

5

4

9

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

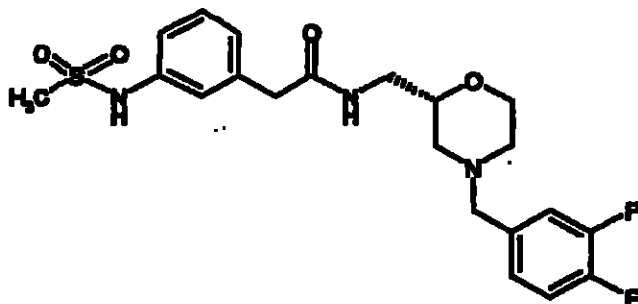
Registro de referencia del solicitante o agente AXP/PG4791	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 03/03339	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27/03/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 28/03/2002
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional. Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>6</u> hojas. ☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.		
1. Bases del reporte a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem. ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)). b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia: ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita. ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador. ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita. ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador. ☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó. ☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita. 2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I). 3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II). 4. Respecto al título, ☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así: N-1'-(2S)-4-(3,4-DIFLUOROBENCIL) MORFOLIN-2ILIMETIL)-2-{3-' (METILSULFONIL) AMINO! FENIL}ACETAMIDA COMO ANTAGONISTA DE CCR3 PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES INFLAMATORIAS 5. Respecto al resumen, ☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, <u>presentar comentarios a esta Autoridad.</u> 6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención- ☒ Ninguna de las figuras.		

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/03339

Casilla III. Texto del Abreviado (sigue del punto 5 de la primera hoja)

Un compuesto de fórmula (I):



(I)

que es;

3-((4-((3,4-diclorobencil) morfolin-2-il) metil) amino) carbonil]-amino) metil)-N-etilbenzamida;

y sales y solvatos del mismo, un procedimiento para su preparación, formulaciones farmacéuticas que lo contienen y su uso en terapia como antagonistas de CCR3= para el tratamiento de condiciones inflamatorias.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/03339

11

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K31/5375 C07D265/30

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 A 61K C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Base WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 00 35877 A (DU PONT PHARM CO (US)) 22 de junio de 2000 (2000-06-22) página 6, línea 26- línea 29 ejemplos 58, 125-133	1, 4,5
A	EP 0 243 959 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO LTD (JP)) 4 de noviembre de 1987 (1987-11-04) reivindicaciones	1-3, 5-9
A	US 5 405 854 A (SCHMID GERARD ET AL.) 11 de abril de 1995 (1995-04-11) columna 7, línea 54- línea 65 ejemplo 7B	2,6
P,X	WO 02 26722 A (GLAXO GROUP LTD (GB)) 4 de abril de 2002 (2002-04-04) página 3, línea 28; ejemplo 96	1,6

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

2 de Julio de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

14/07/2003

Nombre y dirección del correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Cortés, J

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

Página 1 de 2

14

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/03339	12
--	----

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	WO 02 26723 A (GLAXO GROUP LTD (GB)) 4 de abril de 2002 (2002-04-04) intermedio 21, página 35	6

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/03339

13

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0035877 A	22-06-2000	AU 2056800 A	03-07-2000
		CA 2347912 A1	22-06-2000
		EP 1140834 A1	10-10-2001
		WO 0035877 A1	22-06-2000
		US 6331545 B1	18-12-2001
		US 2002119980 A1	29-08-2002
EP 0243959 A	04-11-1987	AT 79616 T	15-09-1992
		AU 592177 B2	04-01-1990
		AU 7227587 A	05-11-1987
		CA 1291135 C	22-10-1991
		CZ 8702897 A3	11-11-1998
		DD 256325 A5	04-05-1988
		DE 3781195 D1	24-09-1992
		DE 3781195 T2	18-02-1993
		DK 218787 A	31-10-1987
		EP 0243959 A1	04-11-1987
		ES 2043617 T3	01-01-1994
		FI 871828 A,B,	31-10-1987
		GR 3005934 T3	07-06-1993
		HK 18194 A	11-03-1994
		HU 45514 A2	28-07-1988
		HU 198193 B	28-08-1989
		JP 1686407 C	11-08-1992
		JP 3054937 B	21-08-1991
		JP 63264467 A	01-11-1988
		JP 2042069 A	13-02-1990
		MX 6263 A	01-11-1993
		NZ 220120 A	28-06-1989
		PH 24049 A	05-03-1990
		SG 494 G	15-04-1994
		SK 289787 A3	03-06-1998
		SU 1597101 A3	30-09-1990
		US 4870074 A	26-09-1989
		ZA 8703022 A	20-10-1987
		KR 9508530 B1	31-07-1995
US 5405854 A	11-04-1995	AT 203013 T	15-07-2001
		AU 3391693 A	09-09-1993
		BG 61506 B1	31-10-1997
		BG 97493 A	24-03-1994
		BR 9300753 A	08-09-1993
		CA 2089972 A1	07-09-1993
		CN 1076690 A	29-09-1993
		CZ 9300346 A3	15-12-1993
		DE 59310186 D1	16-08-2001
		DK 559046 T3	05-11-2001
		EP 0559046 A1	08-09-1993
		ES 2161217 T3	01-12-2001
		FI 930990 A	07-09-1993
		FI 991361 A	14-06-1999
		GR 3036870 T3	31-01-2002
		HR 930266 A1	30-04-1996
		HU 70156 A2	28-09-1995
		HU 9500254 A3	28-09-1995
		IL 120727 A	16-08-1998
		JP 2045220 C	09-04-1996
		JP 6025195 A	01-02-1994

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AXP/PG4791	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/03339	International filing date (day/month/year) 27/03/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/03/2002
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

N-{ ' (2S) -4- (3,4-DIFLUOROBENZYL) MORPHOLIN-2-YL (METHYL) -2- (3- ' (METHYLSULPHONYL) AMINO (PHENYL) ACETAMIDE AS CCR3 ANTAGONIST FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY CONDITIONS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

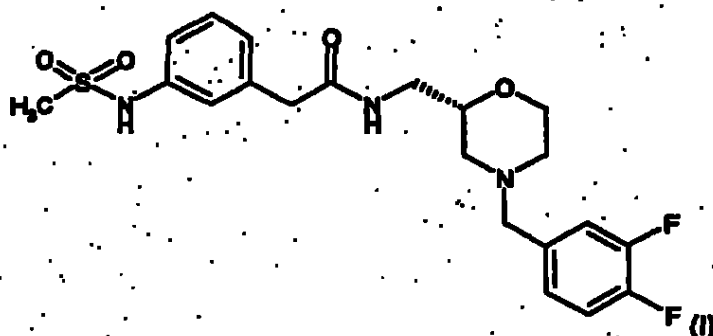
☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

16

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

Compound of formula (I):



which is;

3-((((2S)-4-(3,4-dichlorobenzyl)morpholin-2-yl)methyl)amino)carbonyl-amino)methyl)-N-ethylbenzamide;

and salts and solvates thereof, a process for its preparation intermediates, pharmaceutical formulations containing it and its use in therapy, as CCR3-antagonist for the treatment of inflammatory conditions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03339

17

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/5375 C07D265/30

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 A61K C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 35877 A (DU PONT PHARM CO (US)) 22 June 2000 (2000-06-22) page 6, line 26 - line 29 examples 58,125-133	1,4,5
A	EP 0 243 959 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO LTD (JP)) 4 November 1987 (1987-11-04) claims	1-3,5-9
A	US 5 405 854 A (SCHMID GERARD ET AL) 11 Apr11 1995 (1995-04-11) column 7, line 54 - line 65 example 78	2,6
P,X	WO 02 26722 A (GLAXO GROUP LTD (GB)) 4 Apr11 2002 (2002-04-04) page 3, line 28; example 96	1-6
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 July 2003

Date of mailing of the international search report

14/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03339

18

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 26723 A (GLAXO GROUP LTD (GB)) 4 Apr11 2002 (2002-04-04) intermediate 21, page 35	6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03339

19

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0035877	A	22-06-2000	
		AU 2056800 A	03-07-2000
		CA 2347912 A1	22-06-2000
		EP 1140834 A1	10-10-2001
		WO 0035877 A1	22-06-2000
		US 6331545 B1	18-12-2001
		US 2002119980 A1	29-08-2002
EP 0243959	A	04-11-1987	
		AT 79616 T	15-09-1992
		AU 592177 B2	04-01-1990
		AU 7227587 A	05-11-1987
		CA 1291135 C	22-10-1991
		CZ 8702897 A3	11-11-1998
		DD 256325 A5	04-05-1988
		DE 3781195 D1	24-09-1992
		DE 3781195 T2	18-02-1993
		DK 218787 A	31-10-1987
		EP 0243959 A1	04-11-1987
		ES 2043617 T3	01-01-1994
		FI 871828 A ,B,	31-10-1987
		GR 3005934 T3	07-06-1993
		HK 18194 A	11-03-1994
		HU 45514 A2	28-07-1988
		HU 198193 B	28-08-1989
		JP 1686407 C	11-08-1992
		JP 3054937 B	21-08-1991
		JP 63264467 A	01-11-1988
		JP 2042069 A	13-02-1990
		MX 6263 A	01-11-1993
		NZ 220120 A	28-06-1989
		PH 24049 A	05-03-1990
		SG 494 G	15-04-1994
		SK 289787 A3	03-06-1998
		SU 1597101 A3	30-09-1990
		US 4870074 A	26-09-1989
		ZA 8703022 A	20-10-1987
		KR 9508530 B1	31-07-1995
US 5405854	A	11-04-1995	
		AT 203013 T	15-07-2001
		AU 3391693 A	09-09-1993
		BG 61506 B1	31-10-1997
		BG 97493 A	24-03-1994
		BR 9300753 A	08-09-1993
		CA 2089972 A1	07-09-1993
		CN 1076690 A	29-09-1993
		CZ 9300346 A3	15-12-1993
		DE 59310186 D1	16-08-2001
		DK 559046 T3	05-11-2001
		EP 0559046 A1	08-09-1993
		ES 2161217 T3	01-12-2001
		FI 930990 A	07-09-1993
		FI 991361 A	14-06-1999
		GR 3036870 T3	31-01-2002
		HR 930266 A1	30-04-1996
		HU 70156 A2	28-09-1995
		HU 9500254 A3	28-09-1995
		IL 120727 A	16-08-1998
		JP 2045220 C	09-04-1996
		JP 6025195 A	01-02-1994

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/03339

20

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5405854	A	JP 7080848 B KR 274422 B1 MX 9301155 A1 NO 930819 A NZ 247014 A PL 297960 A1 PT 559046 T RO 112863 B RU 2133739 C1 SG 48063 A1 SI 9300104 A SK 14893 A3 US 5578594 A US 5677448 A US 5763604 A ZA 9301403 A	30-08-1995 15-12-2000 01-09-1993 07-09-1993 27-11-1995 20-09-1993 30-01-2002 30-01-1998 27-07-1999 17-04-1998 30-09-1993 10-11-1993 26-11-1996 14-10-1997 09-06-1998 06-09-1993
WO 0226722	A	04-04-2002 AU 9014301 A WO 0226722 A1	08-04-2002 04-04-2002
WO 0226723	A	04-04-2002 AU 9014601 A WO 0226723 A1	08-04-2002 04-04-2002

22

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
9 de Octubre de 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/082291 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/5375,
C07D 265/30

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/03339

(22) Fecha de Registro Internacional: 27 de Marzo de 2003
(27.03.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0207449.0 28 de Marzo de 2002 (28.03.2002) GB

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): ANCLIFF, Rachael, Ann [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). COOK, Caroline, Mary [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). ELDRED, Colla, David [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). GORE, Paul, Martin [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). HARRISON, Lee, Andrew [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). HAYES, Martin, Alistair [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). HODGSON, Simon, Teanby [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). JUDD, Duncan, Bruce [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). KEELING, Suzanne, Elaine [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,

Hertfordshire SG1 2NY (GB). LEWELL, Xiao, Qiang [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). MILLS, Gail [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). ROBERTSON, Graeme, Michael [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). SWANSON, Stephen [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). WALKER, Andrew, John [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). WILKINSON, Mark [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(74) Agente: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN 925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(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, 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.

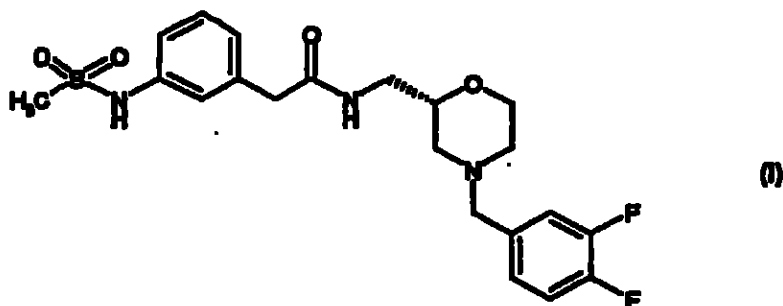
(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF,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

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: N-{(2S)-4-(3,4-DIFLUOROBENCIL) MORFOLIN-2ILMETIL}-2-{3-(METILSULFONIL) AMINO FENIL} ACETAMIDA COMO ANTAGONISTA DE CCR3 PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES INFLAMATORIAS



(57) Resumen: Un compuesto de fórmula (I): $H_5C H H '(0) I I Z Z V$ que es: 3-((2S)-4-(3,4-difluorobencil) morfolin-2-il) metil} amino) carbonil]-amino} metil)-Netilbenzamida; y sales y solvatos del mismo, un procedimiento para su preparación, formulaciones farmacéuticas que lo contienen y su uso en terapia. como antagonistas de CCR3= para el tratamiento de condiciones inflamatorias.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
9 October 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/082291 A1(51) International Patent Classification: A61K 31/5375,
C07D 265/30

(21) International Application Number: PCT/JP03/03339

(22) International Filing Date: 27 March 2003 (27.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

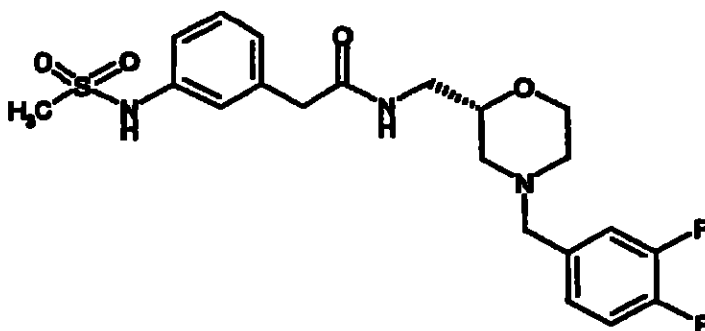
(30) Priority Data:
0207449.0 28 March 2002 (28.03.2002) GB(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ANCLIFF, Rachael,
Ana [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). COOK,
Caroline, Mary [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
ELDRED, Colin, David [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB). GORE, Paul, Martin [GB/GB]; GlaxoSmithK-
line, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire
SG1 2NY (GB). HARRISON, Lee, Andrew [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Her-
tfordshire SG1 2NY (GB). HAYES, Martin, Alastair
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Steve-
nage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). HODGSON, Simon,Teasby [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). JUDD, Duncan,
Bruce [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). KEELING,
Suzanne, Elaine [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
LEWELL, Xiao, Qing [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1
2NY (GB). MILLS, Gail [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1
2NY (GB). ROBERTSON, Graeme, Michael [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY (GB). SWANSON, Stephen
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Steve-
nage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). WALKER, Andrew,
John [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). WILKINSON,
Mark [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).(74) Agent: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline, Cor-
porate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West
Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).(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.

[Continued on next page]

(54) Title: N-[1'-(2S)-4-(3,4-DIFLUOROBENZYL)MORPHOLIN-2-YL]METHYL-2-[3'-(METHYLSULPHONYL)AMINO]PHENYL]ACETAMIDE AS CCR3 ANTAGONIST FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY CONDITIONS



(I)

(57) Abstract: Compound of formula (I): H₃C H H 'O) HZZ V which is: 3-(1'([[(2S)-4-(3,4-dichlorobenzyl)morpholin-2-yl]methyl]amino)carbonyl]-amino)methyl)-N-methylbenzamide; and salts and solvates thereof, a process for its preparation intermediates, pharmaceutical formulations containing it and its use in therapy, as CCR3-antagonist for the treatment of inflammatory conditions.

WO 03/082291 A1



(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, RO, 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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

24

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes AXP/PG4791	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)																								
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/03339	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27.03.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28.03.2002																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 A61K31/5375																										
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED et al.																										
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>4</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.																										
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%; text-align: center;">☒</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			I	☒	Bases del reporte	II	☐	Prioridad	III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial	IV	☐	Falta de unidad de invención	V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
I	☒	Bases del reporte																								
II	☐	Prioridad																								
III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial																								
IV	☐	Falta de unidad de invención																								
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
VI	☐	Ciertos documentos citados																								
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 30.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 30.10.2003																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel. No. +49 89 2399 -0 Tx:523656 epmu d Fax No. +49 89 2399 -4465	Funcionario autorizado Cortés, J Teléfono No. +49 89 2399-8206																									

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-18 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-9 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, Hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):
(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-9
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	1-9
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-9
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

ver hoja separada

27

Re Item V

Afirmación razonada bajo la Norma 66.2 (II) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan dicha afirmación.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO-A-0035877
D2: EP-A-0243959
D3: US-A-5405854

Novedad (Artículo 33(2) PCT)

Ninguno de los documentos D1-D3 revelan compuestos de las reivindicaciones 1 y 6-9. Por lo tanto, el presente capítulo reivindicatorio es novedoso.

Paso Inventivo (Artículo 33(3) PCT)

El D1 revela antagonistas CCR3 que contienen una mitad morfolina. Se puede considerar que el D1 está más cercano a la prioridad.

El D2 revela estructuralmente compuestos relacionados de una farmacología y uso médico diferente; el D3 revela un proceso e intermediarios que son similares al proceso y a los intermediarios de las presentes reivindicaciones 2 y 6

Los problemas de la invención fueron tanto la provisión de un antagonista CCR3, adicional, así como de intermediarios nuevos para su preparación.

El compuesto de la presente reivindicación 1 difiere substancialmente de los compuestos en D1 y por lo tanto no está sugerido o anticipado por D1.

El presente compuesto de la reivindicación 1 también es muy diferente estructuralmente a los productos finales en D3. En consecuencia, una persona versada en la materia que se enfrente al problema de proporcionar intermediarios para el presente compuesto (I) no hubiera tenido en cuenta el D3.

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio cumple con los requerimientos para un paso inventivo.

PATENT CO-OPERATION TREATY

PCT

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

28

Applicant's or agent's file reference AXP/PG4791		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA10)	
International application No. PCT/EP0303339	International filing date (day/month/year) 27.03.2003	Priority date (day/month/year) 28.03.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/5375			
Applicant GLAXO GROUP LIMITED 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 4 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 68.2(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 30.09.2003		Date of completion of this report 30.10.2003	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4466		Authorized Officer Cortés, J Telephone No. +49 89 2369-8208 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP03/03339

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

1-18 as originally filed

Claims, Numbers

1-9 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:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP03/03339**

**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	1-9
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-0035877

D2: EP-A-0243959

D3: US-A-5405854

Novelty (Article 33(2) PCT)

None of the D1-D3 discloses the compounds of claims 1 and 6-9. The present claim set is therefore novel.

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D1 discloses CCR3 antagonists which contain a morpholine moiety. D1 can be regarded as closest prior art.

D2 discloses structurally related compounds of a different pharmacology and medical use, D3 discloses a process and intermediates which are similar to the process and the intermediates of the present claims 2 and 6.

The problems of the invention were the provision of a further CCR3 antagonist as well as new intermediates for its preparation.

The compound of present claim 1 differs substantially from the compounds in D1 and is therefore not suggested or anticipated by D1.

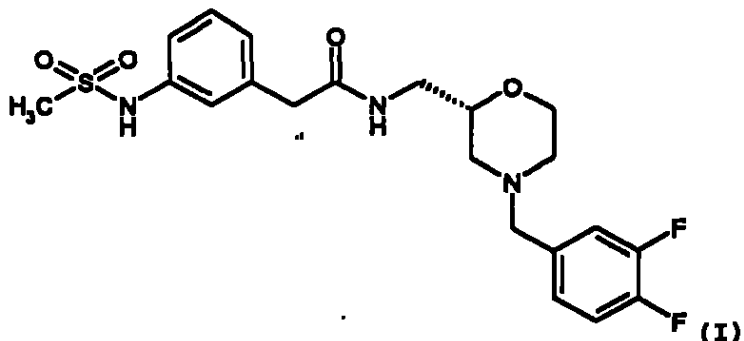
The present compound of claim 1 is also structurally very different from the final products in D3. A skilled person faced with the problem of providing intermediates for present compound (I) would therefore not have considered D3.

Therefore the present claim set complies with the requirements for an inventive step.

**N-{[(2S)-4-(3,4-DIFLUOR BENCIL) MORFOLIN-2-IL] METIL}-
2-{3-[(METILSULFONIL) AMINO] FENIL} ACETAMIDA COMO
ANTAGONISTA DE CCR3 PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES
INFLAMATORIAS**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Un compuesto de fórmula (I):



5 que es;

3-({[({[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-
il]metil}amino)carbonil]-amino}metil)-N-etilbenzamida;

y sales y solvatos del mismo, un procedimiento para su
preparación, formulaciones farmacéuticas que lo contienen

10 y su uso en terapia.

1

**N-{[(2S)-4-(3,4-DIFLUOROBENCIL) MORFOLIN-2-IL] METIL}-
2-{3-[(METILSULFONIL) AMINO] FENIL} ACETAMIDA COMO
ANTAGONISTA DE CCR3 PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES
INFLAMATORIAS**

Esta invención se refiere a un nuevo compuesto, a un procedimiento para su preparación, a formulaciones farmacéuticas que lo contienen y a su uso en terapia.

La inflamación es una respuesta primaria a lesiones tisulares o a invasiones microbianas y se caracteriza por la adhesión de leucocitos al endotelio, diapedesis y activación dentro del tejido. La activación de leucocitos puede ocasionar la generación de especies de oxígeno tóxicas (tales como anión superóxido) y la liberación de productos granulados (tales como peroxidasas y proteasas). Los leucocitos circulantes incluyen neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos. Las diferentes formas de inflamación implican diferentes tipos de leucocitos infiltrantes, estando regulado el perfil particular por el perfil de moléculas de adhesión, de citoquinas y de expresión de factores quimiotácticos dentro del tejido.

La principal función de los leucocitos es defender al huésped de organismos invasores, tales como bacterias y parásitos. Una vez que un tejido está lesionado o infectado, tiene lugar una serie de acontecimientos que causan el reclutamiento local de leucocitos desde la circulación al interior del tejido afectado. El reclutamiento de leucocitos se controla para permitir la destrucción ordenada y la

fagocitosis de células extrañas o muertas, seguido de la reparación del tejido y de la resolución del infiltrado inflamatorio. Sin embargo, en estados inflamatorios crónicos, el reclutamiento a menudo es inapropiado, la
5 resolución no se controla de forma adecuada y la reacción inflamatoria origina la destrucción del tejido. Cada vez hay más indicios de que la inflamación bronquial característica del asma representa una forma especializada de inmunidad mediada por células, en la que productos de citoquinas,
10 tales como IL-4 e IL-5, liberados por linfocitos T-adyuvantes 2 (Th2), dirigen la acumulación y activación de granulocitos, en particular eosinófilos y, en menor extensión, basófilos. Mediante la liberación de proteínas básicas citotóxicas, mediadores pro-inflamatorios y
15 radicales de oxígeno, los eosinófilos generan lesiones en la mucosa e inician mecanismos que subyacen a la hiperreactividad bronquial. Por lo tanto, es probable que el bloqueo del reclutamiento y la activación de células Th2 y eosinófilos tenga propiedades antiinflamatorias en el asma.
20 Además, los eosinófilos se han implicado en otros tipos de enfermedades tales como rinitis, eccema, síndrome del intestino irritado e infecciones parasitarias.

Las quimioquinas son una gran familia de pequeñas proteínas que participan en el tráfico y reclutamiento de
25 leucocitos (como revisión, véase Luster, New Eng. J. Med.,

338, 436-445 (1998)). Éstas se liberan por una amplia diversidad de células y actúan atrayendo y activando diversos tipos celulares, incluyendo eosinófilos, basófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos T y B. Hay dos familias
5 principales de quimioquinas, quimioquinas CXC-(α) y CC- (β), clasificadas de acuerdo con la separación de dos restos de cisteína conservados cerca del extremo amino de las proteínas quimioquinas. Las quimioquinas se unen a receptores específicos de la superficie celular que
10 pertenecen a la familia de proteínas de siete dominios transmembrana acopladas a la proteína G (como revisión, véase Luster, 1998). La activación de receptores de quimioquina produce, entre otras respuestas, un aumento del calcio intracelular, cambios en la forma celular, una mayor
15 expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación y promoción de la migración celular (quimiotaxis).

Hasta la fecha, se han identificado varios receptores de quimioquina CC y tiene una importancia particular para la presente invención el receptor-3 de quimioquina CC (CCR-3),
20 que se expresa predominantemente en eosinófilos y también en basófilos, células cebadas y células Th2. Se sabe que las quimioquinas que actúan en CCR-3, tales como RANTES, MCP-3 y MCP-4, reclutan y activan los eosinófilos. Son de un interés particular la eotaxina y la eotaxina-2, que se unen
25 específicamente a CCR-3. La localización y función de las

SA

quimioquinas CCR-3 indican que desempeñan un papel central en el desarrollo de enfermedades alérgicas tales como el asma. De esta forma, CCR-3 se expresa específicamente en todos los tipos celulares principales implicados en 5 respuestas alérgicas inflamatorias. Las quimioquinas que actúan en CCR-3 se generan en respuesta a estímulos inflamatorios y actúan reclutando estos tipos celulares en los sitios de inflamación, donde llevan a cabo su activación (por ejemplo, Griffiths y col., J. Exp. Med., 179, 881-887 10 (1994), Lloyd y col., J. Exp. Med., 191, 265-273 (2000)). Además, los anticuerpos monoclonales anti-CCR-3 inhiben completamente la interacción de la eotaxina con eosinófilos (Heath, H. y col., J. Clin. Invest. 99 (2), 178-184 (1997)), mientras que un anticuerpo para la quimioquina específica 15 CCR-3, eotaxina, redujo tanto la hiperreactividad bronquial como la eosinofilia pulmonar en un modelo animal de asma (Gonzalo y col., J. Exp. Med., 188, 157-167 (1998). De esta forma, muchas líneas de evidencia indican que es muy probable que los antagonistas del receptor CCR-3 tengan 20 utilidad terapéutica para el tratamiento de una serie de afecciones inflamatorias.

Además de un papel clave en los trastornos inflamatorios, las quimioquinas y sus receptores también desempeñan un papel en enfermedades infecciosas. Los 25 citomegalovirus de mamíferos, los virus del herpes y los

poxvirus expresan homólogos de receptores de quimioquinas, que pueden activarse por quimioquinas CC humanas tales como RANTES y receptores MCP-3 (como revisión, véase Wells y Schwartz, Curr. Opin. Biotech., 8, 717-748, 1997). Además, 5 los receptores de quimioquina humanos, tales como CXCR-4, CCR-5 y CCR-3, pueden actuar como co-receptores para la infección de células de mamífero por microbios tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De esta forma, los antagonistas de receptores de quimioquinas, incluyendo 10 los antagonistas de CCR-3, pueden ser útiles en el bloqueo de la infección de células que expresan CCR-3 por VIH o en la prevención de la manipulación de respuestas celulares inmunes por virus tales como citomegalovirus.

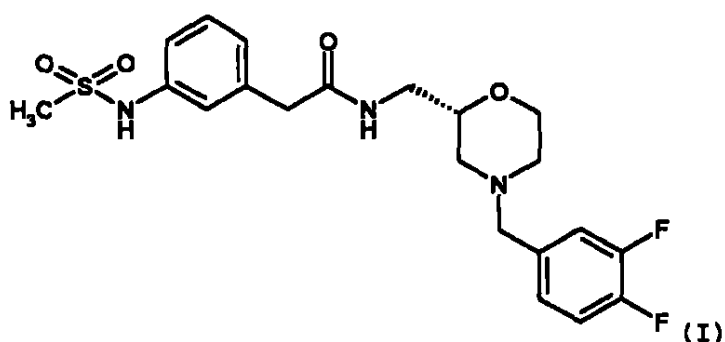
La publicación de la solicitud de patente internacional 15 número WO 01/24786 (Shionogi & Co. Ltd.) describe ciertos derivados de arilo y heteroarilo para tratar la diabetes. El documento WO 00/69830 (Torrey Pines Institute for Molecular Studies) describe ciertos compuestos diazacíclicos, y bibliotecas que los contienen, para la investigación 20 biológica. El documento WO 00/18767 (Neurogen Corporation) describe ciertos derivados de piperazina como antagonistas del receptor D4 de dopamina. La patente de Estados Unidos 6.031.097 y el documento 99/21848 (Neurogen Corporation) describen ciertos derivados de aminoisoquinolina como 25 ligandos del receptor de dopamina. El documento WO 99/06384

(Recordati Industria Chimica) describe derivados de piperazina útiles para el tratamiento de la disfunción neuromuscular del tracto urinario inferior. El documento WO 98/56771 (Schering Aktiengesellschaft) describe ciertos
5 derivados de piperazina como agentes antiinflamatorios. El documento WO 97/47601 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.) describe ciertos compuestos heterocíclicos condensados como agentes bloqueantes del receptor D de dopamina. El documento WO 96/39386 (Schering Corporation) describe
10 ciertos derivados de piperidina como antagonistas de neuroquinina. El documento WO 96/02534 (Byk Gulden Lomborg Chemische Fabrik GmbH) describe ciertas piperazina tiopiridinas útiles para combatir bacterias del género Helicobacter. El documento WO 95/32196 (Merck Sharp & Dohme
15 Limited) describe ciertos derivados de piperazina, piperidina y tetrahidropiperidina como antagonistas de 5-HT_{1D}-alfa. La patente de Estados Unidos 5.389.635 (E.I. Du Pont de Nemours and Company) describe ciertos imidazoles sustituidos como antagonistas de angiotensina-II. La
20 publicación de la solicitud de patente europea número 0 306 440 (Schering Aktiengesellschaft) describe ciertos derivados de imidazol como agentes cardiovasculares.

Ahora se ha descubierto un nuevo compuesto que es un antagonista de CCR-3. Este compuesto bloquea la
25 migración/quimiotaxis de los eosinófilos y, de esta forma,

posee propiedades antiinflamatorias. Por lo tanto, este compuesto puede tener un efecto terapéutico beneficioso, especialmente para proporcionar protección frente a las lesiones tisulares inducidas por eosinófilos, basófilos y 5 células Th2 en enfermedades en las que están implicados tales tipos celulares, particularmente en enfermedades alérgicas, incluyendo, pero sin limitación, asma bronquial, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

De esta forma, de acuerdo con un aspecto de la 10 invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



que es;

N-{[(2S)-4-(3,4-difluorobencil)morfolín-2-il]metil}-2-{3-
[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida;

15 y sales y solvatos del mismo.

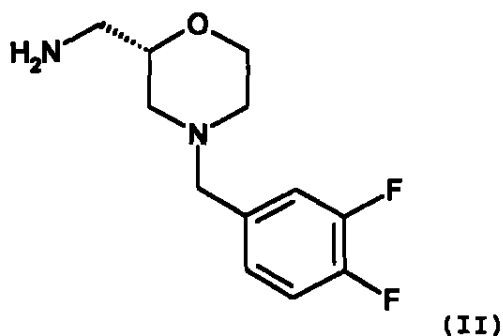
Las sales adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales fisiológicamente aceptables y sales que pueden no ser fisiológicamente aceptables pero que pueden ser útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I)

y sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Si es apropiado, las sales de adición de ácidos pueden derivarse de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, 5 benzoatos, citratos, succinatos, lactatos, tartratos, fumaratos, maleatos, 1-hidroxi-2-naftoatos, pamoatos, metanosulfonatos, formiatos o trifluoroacetatos.

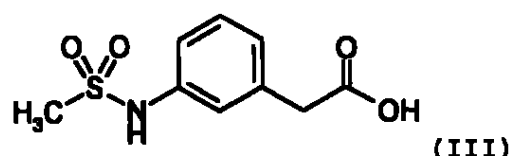
Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

El compuesto de fórmula (I) y las sales y solvatos 10 del mismo puede prepararse por la metodología descrita más adelante en este documento, constituyendo un aspecto adicional de esta invención.

Un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del compuesto de fórmula (I) que comprende el 15 acoplamiento de un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo;



con un compuesto de fórmula (III):



y posteriormente, si se requiere, la realización de una o más de las siguientes etapas opcionales:

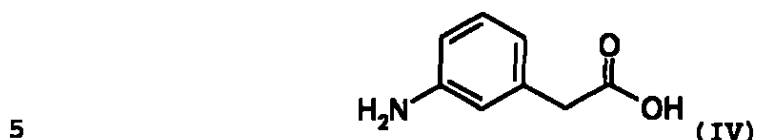
- (i) retirar cualquier grupo protector;
- 5 (iii) preparar una sal o solvato apropiado del compuesto formado.

El acoplamiento de los compuestos de fórmulas (II) y (III) se realiza en cualquier disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente orgánico polar tal como *N,N*-
10 dimetilformamida, en presencia de un agente de deshidratación adecuado tal como un reactivo carbodiimida, por ejemplo clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y opcionalmente un agente de activación, por ejemplo un compuesto hidroxil activado tal como 1-
15 hidroxibenzotriazol, y opcionalmente en presencia de una amina terciaria, por ejemplo *N,N*-diisopropiletilamina, en condiciones de acoplamiento convencionales a cualquier temperatura que proporcione un intervalo adecuado de formación del producto requerido, durante un tiempo de
20 duración adecuado, por ejemplo 12-24 horas.

Las temperaturas de reacción adecuadas incluyen las que están en el intervalo de 18°C a 25°C.

Los productos de reacción se aíslan y se purifican usando procedimientos convencionales.

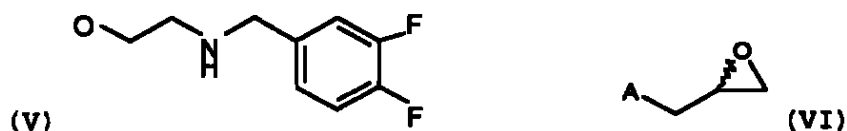
El compuesto de fórmula (III) puede prepararse por sulfonilación del compuesto de fórmula (IV):



La sulfonilación puede realizarse usando un agente de sulfonilación convencional, por ejemplo un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base adecuada, por ejemplo carbonato 10 sódico acuoso.

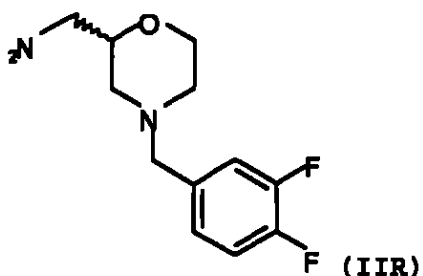
El compuesto de fórmula (II) puede prepararse mediante la Reacción (a), la Reacción (b) o la reacción (c).

Reacción (a). Reacción de un compuesto de fórmula (V) con 15 un compuesto de fórmula (VI).



en la que A es un grupo amino protegido, adecuadamente ftalimido, seguido de la desprotección del grupo amino para dar un compuesto de fórmula (IIR)

11



seguido de la resolución de los enantiómeros resultantes del compuesto de fórmula (IIR);

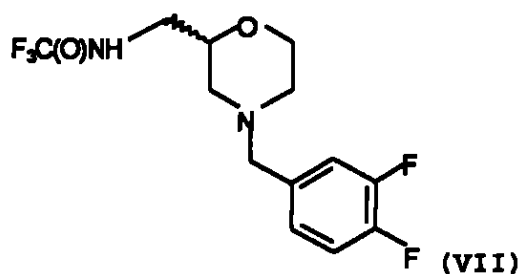
o;

5 Reacción (b). Reacción de un compuesto de fórmula (V) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (VIA)



10 en la que A es como se ha definido anteriormente para la fórmula (VI), seguido de la desprotección del grupo amino para dar el compuesto de fórmula (II).

Reacción (c). Hidrólisis de un compuesto de fórmula (VII);



15 seguido de la resolución de los enantiómeros resultantes de un compuesto de fórmula (IIR).

Para ambas reacciones (a) y (b), la ciclación de los dioles intermedios (IIBR) y (IIB) en la reacción entre el compuesto de fórmula (V) y un compuesto de fórmula (VI) o (VIA) se realiza típicamente en las condiciones de Mitsunobu como se indica a continuación:

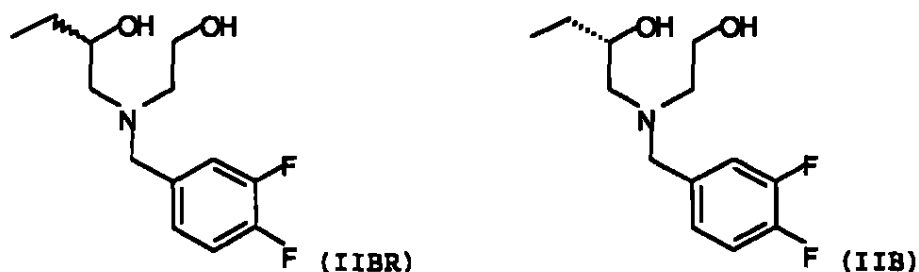
Típicamente, una mezcla del compuesto de fórmula (V) y del compuesto de fórmula (VI) o de fórmula (VIA) en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, se agita, adecuadamente durante 20-24 horas a una temperatura adecuada, adecuadamente a la temperatura de reflujo del disolvente, en una atmósfera inerte, adecuadamente una atmósfera de nitrógeno. Después, se añade el disolvente y la mezcla se enfría, adecuadamente a 0-5°C. Se añade una fosfina adecuada, tal como trifenilfosfina, y la mezcla se agita hasta que se disuelve todo el sólido. Después se añade un compuesto azo adecuado, adecuadamente azodicarboxilato de diisopropilo, durante un período de tiempo, adecuadamente de 10-15 minutos, durante el cual se mantiene la temperatura a <7°C. La mezcla se deja en reposo durante un período de tiempo, adecuadamente de 2-3 horas y después se deja calentar, adecuadamente a 20-25°C. Después de un período adicional de reposo, adecuadamente 4-6 horas, se añaden más compuestos de fosfina y azo. Después de un período adicional de reposo, adecuadamente 20-24 horas, la mezcla de reacción se concentra casi a

sequedad. Se añade un alcohol adecuado, adecuadamente propan-2-ol, y se repite la etapa de concentración; después se repite la adición de alcohol y la etapa de concentración. Después se añade más alcohol y la mezcla se 5 calienta, adecuadamente a una temperatura entre 65 y 75°C. Después de un período adecuado, adecuadamente 20-45 minutos, la suspensión resultante se enfría, adecuadamente a 20-25°C y después se deja en reposo, adecuadamente durante 1,5-3 horas, tiempo después del cual el producto 10 se aísla por filtración. El lecho de filtro se lava con más alcohol y después se seca al vacío a 35-45°C para producir la forma protegida del compuesto de fórmula (IIR) o de fórmula (II) respectivamente.

La retirada del grupo protector del producto 15 típicamente se realiza como se indica a continuación. Una suspensión de la forma protegida del compuesto de fórmula (IIR) o de fórmula (II) en un disolvente polar apropiado, adecuadamente agua, se calienta a una temperatura elevada, adecuadamente de 70-75°C y después se trata gota a gota 20 con un ácido mineral concentrado, adecuadamente ácido sulfúrico concentrado. La mezcla después se calienta a una temperatura elevada, adecuadamente a la temperatura de reflujo del disolvente, durante un período adecuado de tiempo, adecuadamente de 20 a 24 horas, tiempo después del 25 cual la mezcla de reacción se enfría a 20-25°C y después

se trata con un disolvente apolar adecuado, adecuadamente diclorometano. Después se añade gota a gota una base, adecuadamente una solución de amoníaco 0,880, manteniendo la temperatura entre 20 y 25°C. Después se añade más 5 disolvente apolar, después la fase acuosa se separa y se extrae con un disolvente apolar adecuado. La fase orgánica combinada se lava con agua y después se evapora a sequedad. El residuo se vuelve a disolver y el disolvente apolar se evapora el compuesto de fórmula (IIR) o de 10 fórmula (IIE).

El procedimiento para la preparación de la forma protegida del compuesto de fórmula (IIR) o de la fórmula (II) descrito anteriormente también puede realizarse en dos etapas, en las cuales se aísla un compuesto intermedio 15 de fórmula (IIBR) o de fórmula (IIB) respectivamente;



en las que A es como se ha definido anteriormente para las fórmulas (VI) y (VIA).

Típicamente, una mezcla del compuesto de fórmula (V) 20 y un compuesto de fórmula (VI) o de fórmula (VIA) en un

disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, se agita, adecuadamente durante 20-24 horas, a una temperatura adecuada, adecuadamente la temperatura de reflujo del disolvente, en una atmósfera inerte, adecuadamente una 5 atmósfera de nitrógeno. Se añade más compuesto de fórmula (V) y la mezcla se calienta a una temperatura adecuada, adecuadamente la temperatura de reflujo del disolvente, en una atmósfera inerte, adecuadamente una atmósfera de nitrógeno, durante un período adecuado de tiempo, 10 adecuadamente de 3-6 horas. La mezcla de reacción después se enfría, adecuadamente a 20-25°C y el compuesto se precipita por medio de la adición de un co-disolvente adecuado, adecuadamente éter diisopropílico. El compuesto de fórmula (IIBR) o de fórmula (IIB), respectivamente, se 15 aísla por filtración, se lava con más co-disolvente y se seca al vacío.

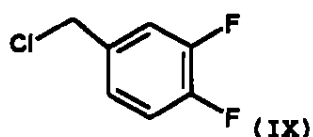
Después, puede prepararse una forma protegida del compuesto de fórmula (IIR) o de fórmula (II) a partir de un compuesto de fórmula (IIBR) o de fórmula (IIB) en 20 condiciones similares a las de la reacción entre un compuesto de fórmula (V) y fórmulas (VI) o (VIA) como se ha descrito anteriormente, pero omitiendo el período de reflujo antes de la adición de los compuestos de fosfina y azo.

25 La Reacción (c) típicamente se realiza agitando una

solución del compuesto de fórmula (VII) en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de metanol y agua, y añadiendo una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico. La mezcla se agita a una temperatura adecuada, 5 por ejemplo en el intervalo de 20-25°C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo de 16-20 horas, seguido de la retirada del disolvente orgánico al vacío. Después se añade agua y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo acetato de etilo. Las fases 10 orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico antes de secarse sobre un agente de secado adecuado, por ejemplo sulfato sódico, de filtrarse y de evaporar el disolvente al vacío. El producto bruto después se purifica por cromatografía 15 ultrarrápida.

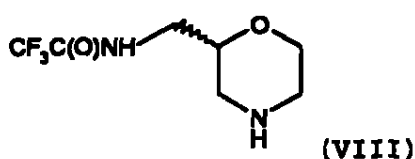
La resolución del compuesto de fórmula (II) a partir del producto racémico, es decir el compuesto de fórmula (IIR), puede realizarse usando técnicas bien conocidas para los especialistas en la técnica, por ejemplo, 20 cromatografía líquida de alta resolución quiral preparativa (HPLC quiral) o por cristalización fraccional de sales diastereoisoméricas.

El compuesto de fórmula (V) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (IX)



por reacción con etanolamina. Adecuadamente, la reacción se realiza a temperatura elevada, por ejemplo 40-60°C, en ausencia del disolvente.

- 5 El compuesto de fórmula (VII) puede prepararse por reacción del compuesto de fórmula (VIII)



con cloruro de 3,4-difluorobencilo.

La reacción entre un compuesto de fórmula (VIII) y
 10 cloruro de 3,4-difluorobencilo típicamente se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, en una atmósfera inerte, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno, con la adición de una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico, y un agente de activación
 15 adecuado, tal como yoduro sódico. Después, la mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo a una temperatura en el intervalo de 20-25°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo de 16-20 horas, antes de retirar los componentes volátiles al vacío.

- 20 El compuesto de fórmula (VIII) se prepara tratando una

solución de morfolin-2-ilmetilamina en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo metanol, en una atmósfera inerte, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno, con una solución de α,α,α -trifluoroacetato de etilo en un
5 disolvente orgánico adecuado, por ejemplo éter. Después, la mezcla se agita durante un periodo de tiempo adecuada, por ejemplo 20-40 minutos a una temperatura adecuada, por ejemplo a una temperatura en el intervalo de 20-25°C y los componentes volátiles se retiran al vacío. Después, el
10 residuo se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo metano, y los componentes volátiles se retiran al vacío.

Los compuestos de fórmulas (IV) y (VI) están disponibles en el mercado y pueden prepararse por
15 procedimientos análogos a los conocidos, por ejemplo, los descritos en los textos de referencia convencionales de metodología sintética, tales como J. March, *Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience.*

Los compuestos de fórmulas (II), (IIBR), (IIB) y (V)
20 son considerados nuevos.

Por consiguiente, se proporciona un compuesto de fórmula (II).

También se proporciona un compuesto de fórmula (IIBR).

También se proporciona un compuesto de fórmula (IIB).

También se proporciona un compuesto de fórmula (V).

Los grupos protectores adecuados en cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente son los utilizados convencionalmente en la técnica. Los procedimientos de formación y retirada de tales grupos protectores son los procedimientos convencionales apropiados para la molécula a proteger, por ejemplo, los descritos en textos de referencia convencionales de Metodología Sintética como P 10 J Kocienski, *Protecting Groups* (1994) Thieme.

Para cualquiera de las reacciones o procedimientos mencionados, pueden emplearse procedimientos convencionales de calentamiento y refrigeración, por ejemplo camisas calefactoras eléctricas y baños de 15 hielo/sal respectivamente. También pueden usarse, según se requieran, procedimientos convencionales de purificación, por ejemplo cristalización y cromatografía en columna.

Las sales y solvatos de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (I) o 20 de las sales y solvatos del mismo y aislarse de acuerdo con procedimientos convencionales.

El compuesto de la invención pueden ensayarse para la actividad biológica in vitro de acuerdo con los siguientes ensayos:

(a) Ensayo de Unión a CCR-3

Se usó SPA de unión competitiva a CCR-3 (ensayo de proximidad de centelleo) para evaluar la afinidad de nuevos compuestos por CCR-3. Se mezclaron membranas
5 preparadas a partir de células K562 que expresaban de forma estable CCR-3 (2,5 ug/pocillo) con 0,25 mg/pocillo de perlas de SPA con aglutinina de germen de trigo (Amersham) y se incubaron en tampón de fijación (HEPES 50 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, BSA al 0,5%) a 4°C durante 1,5
10 horas. Tras la incubación, se añadieron 20 pM de [¹²⁵I]eotaxina (Amersham) y concentraciones crecientes de compuesto (de 1 pM a 30 µM) y se incubaron en una placa de 96 pocillos durante un período de 2 horas a 22°C, y después se contaron en un contador de placas Microbeta. El
15 volumen total de ensayo fue de 100 µl. Los datos de unión competitiva se analizaron ajustando los datos con una ecuación logística de cuatro parámetros. Los datos se presentan como los valores de pCI₅₀ medios (logaritmo negativo de la concentración de compuesto que inhibe la
20 unión de [¹²⁵I]eotaxina en un 50%) de al menos dos experimentos.

(b) Ensayo de Quimiotaxis de Eosinófilos

Los compuestos se evaluaron para comprobar su efecto inhibitor sobre la quimiotaxis de eosinófilos. Se

purificaron eosinófilos a partir de sangre periférica humana por reducción convencional de células CD16 usando un columna de separación de células Miltenyi y un electroimán Super Macs como se ha descrito previamente 5 (Motegi & Kita, 1998; J. Immunology. 161:4340-6). Las células se resuspendieron en RPMI 1640/solución de FCS al 10% y se incubaron con calceína-AM (Molecular Probes) a 37°C durante 30 minutos. Después de la incubación, los eosinófilos se centrifugaron a 400 g durante 5 minutos y 10 se resuspendieron en RPMI/FCS a 2,2 millones/ml. Después, las células se incubaron en presencia de concentraciones crecientes de compuestos (de 1 pM a 30 μ M) a 37°C durante 30 minutos. Para las respuestas de control, las células se incubaron sólo con RPMI/FCS. El agonista eotaxina (una 15 concentración CE_{50}) se añadió a la cámara inferior de una placa de quimiotaxis de 96 pocillos (filtro de 5 μ m: Receptor Technologies). Se añadieron eosinófilos (50 μ l de 2 millones de células /ml) a la cámara superior de la placa de filtro y se incubaron a 37°C durante 45 minutos. 20 Las células que quedaban encima del filtro de quimiotaxis se retiraron y se cuantificó el número de eosinófilos que habían migrado por medio de la lectura de la placa en un lector de placas fluorescentes. Las curvas de inhibición para el efecto de los compuestos sobre la quimiotaxis de

eosinófilos se analizaron ajustando los datos con una ecuación logística de cuatro parámetros. Se generaron valores funcionales de pK_i (fpK_i) usando la siguiente ecuación (Lazareno & Birdsall, 1995. Br. J. Pharmacol 5 109:1110-9).

$$fpKi = \frac{CI_{50}}{1 + \frac{[Agonista]}{CE_{50}}}$$

Los compuestos de los Ejemplos se ensayaron en los ensayos de unión a CCR-3 y/o de quimiotaxis de eosinófilos 10 (ensayos (a) y (b)). Los compuestos de los Ejemplos ensayados en el ensayo de unión a CCR-3 típicamente poseían valores de pCI_{50} de 8,0. El compuesto de la invención ensayado en el ensayo de quimiotaxis de eosinófilos de CCR-3 poseía un valor de fpK_i de 8,4.

15 Los ejemplos de estados de enfermedad en los que el compuesto de la invención tiene efectos antiinflamatorios potencialmente beneficiosos incluyen enfermedades del tracto respiratorio tales como bronquitis (incluyendo bronquitis crónica), bronquiectasis, asma (incluyendo 20 reacciones asmáticas inducidas por alergenosen), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis quística, sinusitis y rinitis.

También se incluyen enfermedades del tracto

gastrointestinal tales como enfermedades inflamatorias intestinales, incluyendo enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), y enfermedades inflamatorias intestinales secundarias a la exposición a una radiación o a la exposición a alergen.

Además, el compuesto de la invención puede usarse para tratar nefritis, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema, dermatitis alérgica y reacciones de hipersensibilidad y enfermedades del sistema nervioso central que tienen un componente inflamatorio (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, meningitis, esclerosis múltiple) VIH y demencia inducida por el SIDA.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser de utilidad en el tratamiento de la poliposis nasal, conjuntivitis o pruritis.

Otros ejemplos de estados de enfermedad en los que el compuesto de la invención tiene efectos potencialmente beneficiosos incluyen afecciones cardiovasculares tales como aterosclerosis, enfermedad vascular periférica y síndrome de hipereosinofilia idiopática.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles como agentes inmunosupresores y, de esta manera, tener utilidad en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como el rechazo de tejidos de aloinjerto después de un

transplante, la artritis reumatoide y la diabetes. El compuesto de la invención también puede ser útil en la inhibición de metástasis. Las enfermedades de principal interés incluyen asma, COPD y enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio superior, incluyendo la rinitis estacional y perenne.

Los especialistas en la técnica apreciarán que las referencias de este documento al tratamiento o terapia incluyen la profilaxis así como el tratamiento de afecciones establecidas.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son útiles como agentes terapéuticos.

De esta forma, como aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo para uso como un agente terapéutico activo.

Por lo tanto, también se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de afecciones inflamatorias, por ejemplo, asma o rinitis.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias, por ejemplo asma o

rinitis.

En un aspecto adicional o alternativo, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un ser humano o un animal con una afección inflamatoria, por ejemplo, asma o
5 rinitis, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

El compuesto de acuerdo con la invención puede formularse para administración en cualquier forma
10 conveniente. De esta manera, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

15 También se proporciona un procedimiento para preparar tal formulación farmacéutica que comprende mezclar el compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse, por ejemplo, para administración oral, inhalada, intranasal, bucal, parenteral o rectal, preferiblemente para administración oral.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral
25 pueden contener excipientes convencionales tales como

agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón, celulosa o polivinil pirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de 5 maíz, fosfato cálcico o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, croscarmelosa sódica o almidón glicolato sódico; o agentes humectantes tales como lauril 10 sulfato sódico. Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden 15 presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa, jarabe de 20 glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio, o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites 25 comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, aceite de

coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales tamponantes, 5 agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes (por ejemplo, manitol) cuando sea apropiado.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o grageas formuladas de una manera convencional.

10 El compuesto también puede formularse como supositorios, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

El compuesto de acuerdo con la invención también 15 puede formularse para administración parenteral por inyección en embolada o infusión continua, y puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como ampollas, viales, infusiones de pequeño volumen o jeringas rellenas previamente, o en 20 recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como soluciones, suspensiones o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, tampones, agentes 25 antimicrobianos y/o agentes para ajustar la tonicidad.

Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirse con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes del uso. La presentación sólida seca puede prepararse introduciendo un polvo estéril asépticamente en recipientes estériles individuales o introduciendo una solución estéril asépticamente en cada recipiente y liofilizándolos.

El compuesto y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes antihistamínicos, agentes anticolinérgicos, agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, por ejemplo, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, triamcinolona acetonida o budesonida; o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, cromoglicato sódico, nedocromil sódico, inhibidores de PDE-4, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de beta-2 integrina y agonistas de adenosina 2a; o agentes beta adrenérgicos tales como salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos; o agentes antiinfecciosos, por ejemplo, agentes antibióticos y agentes antivirales. Se apreciará que cuando el compuesto

de la presente invención se administra en combinación con otros agentes terapéuticos administrados normalmente por la vía inhalada o intranasal, la composición farmacéutica resultante puede administrarse por la vía inhalada o 5 intranasal.

El compuesto de la invención pueden administrarse convenientemente en cantidades de, por ejemplo, 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,01 a 500 mg/kg, más preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso 10 corporal, y a cualquier frecuencia apropiada, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día. Por supuesto, el régimen de dosificación preciso dependerá de factores tales como la indicación terapéutica, la edad y el estado del paciente, y la vía de administración particular elegida.

15 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones que se presentan a continuación, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que la expresión ~~comprender~~ y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implican la inclusión del número entero, etapa 20 o grupo de números enteros indicados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa o grupo de números enteros o etapas.

Detalles experimentales generales

Sistema de Cromatografía Líquida/Espectrometría de Masas (LC/MS)

Se usó el siguiente sistema (LC/MS):

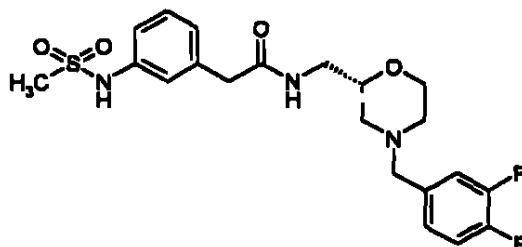
Una columna de 3 μ m ABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm de 5 diámetro interno) eluyendo con los siguientes disolventes: A $\propto$ ácido fórmico al 0,1% v/v + acetato amónico al 0,077% p/v en agua; y B $\propto$ 95:5 de acetonitrilo:agua + ácido fórmico al 0,05% v/v, a un caudal de 3 ml por minuto. Se usó el siguiente protocolo de gradiente: 100% de A durante 10 0,7 minutos; mezclas de A+B, perfil de gradientes 0-100% de B durante 3,5 minutos; mantenimiento con B al 100% durante 1,1 minutos; vuelta a A al 100% durante 0,2 minutos.

Extracción en fase sólida (intercambio iónico)

15 "SCX" se refiere a cartuchos de extracción de fase sólida de ácido sulfónico Isolute Flash SCX-2.

Todas las temperaturas están en °C.

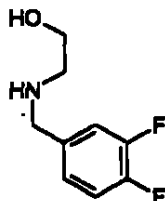
Ejemplo 1: N-([(2S)-4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-{3-[(metilsulfonil)aminofenil]acetamida



A una solución agitada de la Descripción 4 (0,0242 g) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadió una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,0304 g), 1-hydroxibenzotriazol
5 (0,0171g) y la Descripción 3 (0,0243 g) en N,N-dimetilformamida (1 ml) a 22°. A la mezcla se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0368 ml), que después se agitó a 22°C durante 18 horas. La mezcla se aplicó a un
10 cartucho de intercambio iónico SCX de 2g (IST Isolute Flash SCX-2) acondicionado previamente con metanol. El cartucho se eluyó con metanol y una solución de amoniaco 0,880 al 10% en metanol. La primera fracción de amoniaco se evaporó al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida Biotagen
15 sobre gel de sílice, eluyendo con 200:8:1 de diclorometano/etanol/solución de amoniaco 0,880. Las fracciones requeridas se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío, dando el compuesto del título (0,0353 g) en forma de un vidrio incoloro.

20 LC/MS : Tr = 2,16 min, m/z 454 [MH⁺]

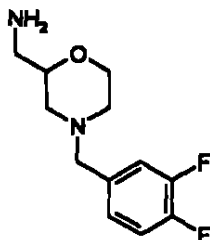
Descripción 1: 2-(3,4-Difluorobencilamino)-etanol



Se añadió gota a gota 4-clorometil-1,2-difluorobenceno (90,0 g) (Fluorochem chemicals/Journal of Organic Chemistry, 1961, (26), 2353-2355) a etanolamina 5 (325,8 ml) a 40°C, con agitación en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió para mantener la temperatura de reacción. La mezcla se agitó durante 3 h mientras se calentaba a aproximadamente 50°C antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato 10 de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con más solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron adicionalmente con una porción de acetato de etilo (100 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 500 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se concentró al vacío y se concentró de nuevo después de la adición de tolueno, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco 20 (92,5g).

Espectro de masas m/z 188 [MH⁺]

Descripción 2: [4-(3,4-Difluorobencil)morfolin-2-ilmetilamina]

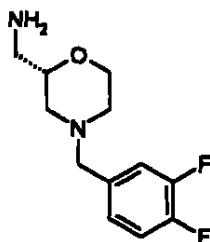


Se añadió en porciones 2-(oxiran-2-ilmetil)-1H-5 isoindol-1,3(2H)-diona (166,8 g) al compuesto agitado de la Descripción 1 (128,12 g) a 80-90°C en una atmósfera de nitrógeno durante 50 minutos. La mezcla se agitó a 80-90°C durante 3 horas más antes de añadir gota a gota ácido sulfúrico concentrado (200 ml) durante 40 minutos. La 10 mezcla se calentó a 150°C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con acetato de etilo (2 x 400 ml). La fase acuosa se enfrió a 10°C y se añadió cuidadosamente durante 30 minutos cloruro sódico acuoso saturado (400 ml). A la fase 15 acuosa se le añadió más cloruro sódico acuoso saturado (400 ml) y la mezcla se lavó con porciones adicionales de acetato de etilo (3 x 500 ml). La fase acuosa se enfrió a 10°C y se ajustó a pH 12-13 con hidróxido sódico acuoso 10 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml) 20 y las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un adyuvante de filtro "Hyflo". Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con agua (3 x 500 ml) y cloruro sódico acuoso saturado. La fase orgánica se concentró al vacío y se concentró de nuevo (x 3) después de la adición de tolueno (3 x 150 ml), dando el compuesto del título en forma de un aceite ámbar (94 g).

Espectro de masas m/z 243 $[MH^+]$

Descripción 3: 1-[(2S)-4-(3,4-Difluorobencil)morfolin-2-il]etilamina

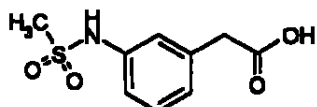


10 Se separó la Descripción 2 (4,5 g) (mezcla racémica) en sus dos enantiómeros individuales por HPLC-quiral preparativa. La separación se realizó usando una columna Chiralpak AD 20 μm de 5,08 cm x 22 cm, sistema Merck self pack DAC, eluyendo con 95:5:0,1 (v/v) de heptano:etanol
15 absoluto:dietilamina (caudal: 50 ml/min durante 40 min, detección UV 220 nm); preparación de la carga de muestra: muestra de 300 mg en 10 ml de 1:1 (v/v) de etanol absoluto/eluyente del sistema. El disolvente se retiró de las fracciones requeridas al vacío y el producto se
20 repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico acuoso 2 N, las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo

con más ácido clorhídrico acuoso 2 N (x 2). Los estratos acuosos combinados se ajustaron a pH 12 por la adición de carbonato potásico sólido y la solución se saturó con cloruro sódico sólido. La solución se extrajo con 5 diclorometano (x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto del título (1,84 g) en forma de un aceite amarillo.

10 Tiempo de retención de la HPLC preparativa 28,5 min

Descripción 4: Ácido 3-[(metilsulfonyl)amino]fenilacético



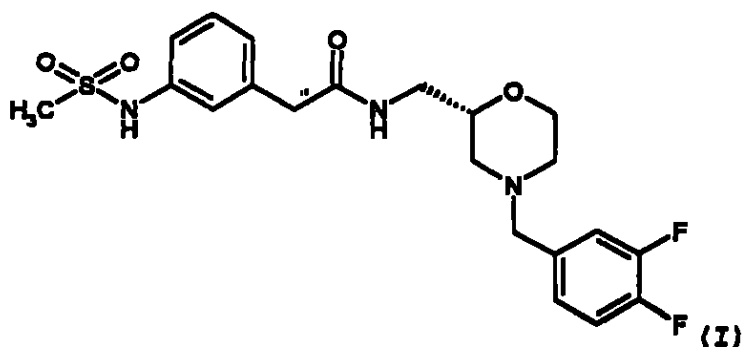
A una solución de ácido 3-aminofenilacético (3,2 g) y carbonato sódico (5,44 g) en agua desionizada (36 ml) se le 15 añadió cloruro de metanosulfonilo (1,7 ml). La mezcla se calentó con agitación a 85° durante 4 horas antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente, se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se dejó en reposo en un frigorífico a 4° durante una noche. El sólido 20 precipitado se filtró se lavó con agua y éter y el filtrado y los lavados combinados se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo resultante se disolvió en agua caliente y se recristalizó durante una noche mientras se

mantenía en reposo en el frigorífico a 4°C. Los cristales se filtraron, se elevaron con una pequeña cantidad de agua fría y se secaron al vacío, dando el compuesto del título (0,417 g) en forma de cristales incoloros.

5 LC/MS : Tr = 2,00 min, m/z 228 [MH⁺], m/z 247 [MNH₄⁺].

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

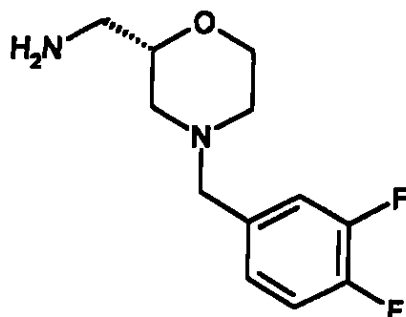


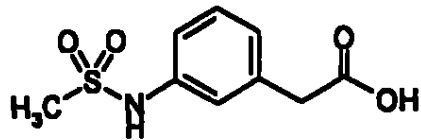
5

y sales y solvatos del mismo.

2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, que
10 comprende acoplar un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (III)

(II)

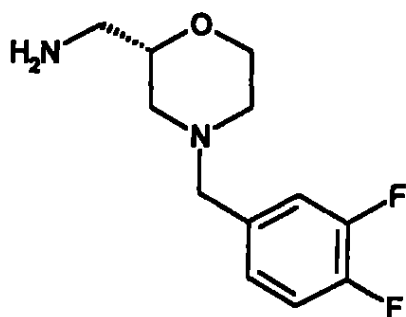




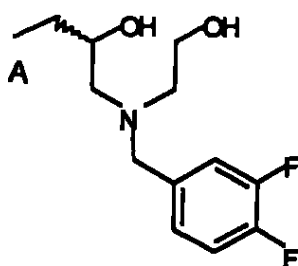
(III)

- 5 3. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 para uso como un agente terapéutico.
4. Un método para el tratamiento de un ser humano o un animal que padecen o son susceptibles a una afección
10 inflamatoria, método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1.
5. Una composición farmacéutica que comprende un
15 compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 y un vehículo fisiológicamente aceptable del mismo.
6. Un compuesto de fórmula (II)

39

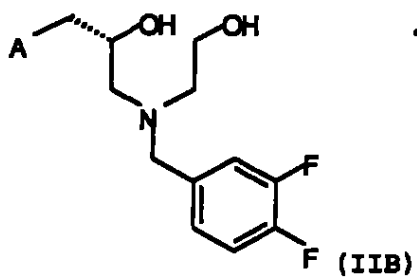


7. Un compuesto de fórmula (IIBR)



5 en la que A es un grupo amino protegido.

8. Un compuesto de fórmula (IIB)



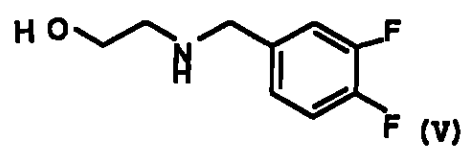
en la que A es un grupo amino protegido.

10

9. Un compuesto de fórmula (V)

72

40



75

23
76

SUPERINTENDENCIA DE ECONOMÍA
Radicación : 04034985 00000000 Folios: 7
Fecha (IMP): 2004-09-23 17:19:05
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENT
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

10
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 35
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

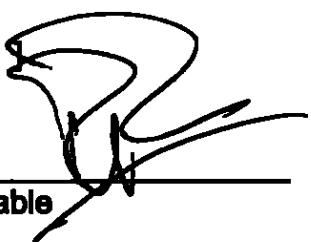
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

74 78

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE.
Apoderado(a)
GLAXO GROUP LIMITED

Oficio N°

CC089

ASUNTO:

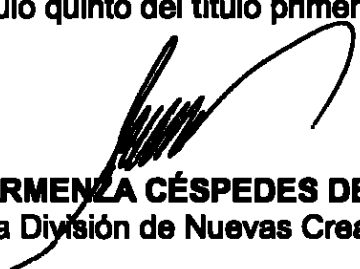
Radicación N°	04-94985
Solicitud internacional	PCT/EP03/03339
Fecha inicio fase nacional	28/10/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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 copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

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

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


ALIX CARMEN LA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

202044

UJ 03 2004

Sede Centrn: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3133265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia