



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-108098

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "MONILADORES TETRAHIDROPYRANIL-CYCLOPENTIL-TETRAHIDROPYRIDINICOS DE LA
ACTIVIDAD DE RECEPTORES DE QUINOLINA"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 471/04 // A61K31/4375

71 SOLICITANTE MERCK & CO., INC. y MERCK SHARP & DOHME LIMITED

DOMICILIO Rahway, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América y
Hoddesdon, Hertfordshire, REINO UNIDO.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORENDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 27 OCT. 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04100090 00000000 Folios: 60
Fecha (WFO): 2004-10-27 16:00:48
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI ALI PRESENTE
Dependencia: 2020 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: MERCK & CO., INC. Y MERCK
SHARP & DOHME LIMITED**Dirección: 128 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 y Hertford Road,
Hoddesdon, Hertfordshire EN 11 9BU.Nacionalidad o Domicilio: Rahway, Estado
de New Jersey, Estados Unidos de América
y Hoddesdon, Hertfordshire, Reino Unido.Lugar de Constitución: Estado de New
Jersey, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)****Nombre: JIAO, Richard; MORRIELLO, Gregori; YANG, Lihu y MOYES, Cristopher**Dirección: 128 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0 y Hertford Road, Hoddesdon,
Hertfordshire EN 11 9BU .

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos y Reino Unido.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US03/13042Fecha: 25 de Abril de 2003Publicación Internacional No. WO 03/093268 A1Fecha: 13 de Noviembre de 2003

⑥

**Título (54) : "MODULADORES TETRAHIDROPIRANIL-CICLOPENTIL- TETRAHIDROPIRIDOPIRIDÍNICOS
DE LA ACTIVIDAD DE RECEPTORES DE QUIMIOCINA"**

⑦

Clasificación Internacional (51)C07 D 471/04A61 K31/4375

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

US

29 de Abril de 2002

60/376,291

⑨

Comprobante de Pago No. 04-81.710**Fecha: Octubre 15 de 2004**

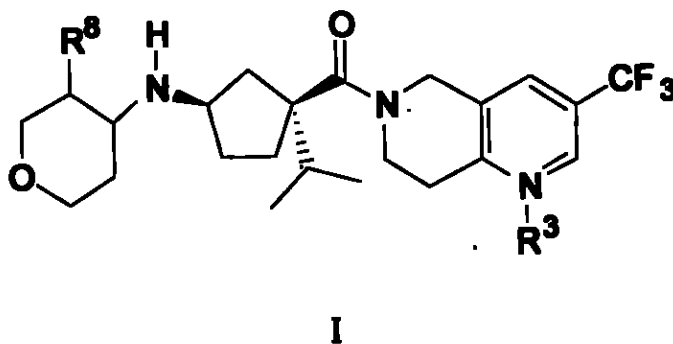
10

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. (PODER MERCK & CO., INC)
- ☐ 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 TRADUCCION y PUBLICACION CON SU TRADUCCION.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

Alicia Lloreda Ricaurte

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04100030 00000000 Folios: 66
Fecha (HH): 2004-10-27 16:00:46
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 91,710
FECHA : OCTUBRE 15 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28713711	15/10/2004	5,208,000.

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

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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



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 está 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

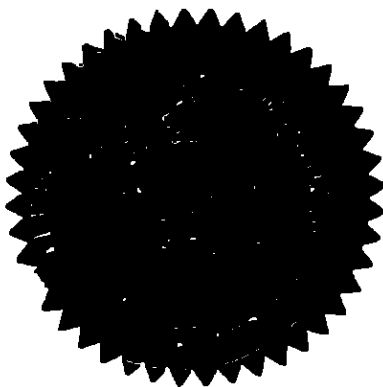
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210632
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

COMO NOTARIO SEÑALO (E) DEL CIRCULO
DE BOBOTA, HABO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 OCT 2004
ABDO MENDEZ BARRAJAS
NOTARIO (E)

Los abajo firmados,
MERCK & CO., INC.
sociedad organizada y existente de conformidad con
las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos
de América

con domicilio en
126 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New
Jersey 07065-0907, Estados Unidos de América

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 8o., 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
designare, 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,
MERCK & CO., INC.
a corporation organized and existing under the laws
of The State of New Jersey, United States of America

domiciled at
126 East Lincoln Avenue, Rahway, State of New
Jersey 07065-0907, United States of America

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 and withdraw, to
desist, to collect, to appeal and to transact with us
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.

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 4th day of October, 2004

x *Donna L. Margiotta*
Donna L. Margiotta, Senior Manager, Patent
Administration
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
 Estado de New Jersey (ss)
 Condado de Union
 Hoy 4 de Octubre de 2004, compareció
 Donna L. Margiotto, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es

de Merck & Co., Inc.

la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados
 Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
 Rahway, Condado de Union,
 Estado de Nueva Jersey Estados Unidos de
 América, legalmente constituida para un período de
 duración que aún no ha terminado, que ejerce su
 objeto social; conforme a las leyes del Estado de
 Estados Unidos de América;
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder, que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este Instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 Incorporación firmados en
 Estado de New Jersey, con fecha 28 Abril 1959,
 y certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
 Notary Public of New Jersey
 My Commission Expires Nov. 30, 2008

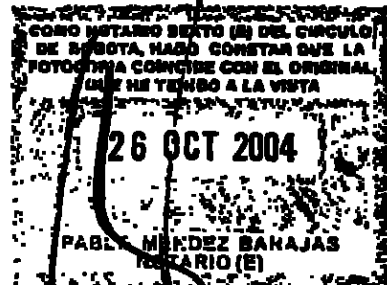
United States of America
 State of New Jersey (ss)
 County of Union

On this 4th day of October, 2004,
 personally

Came Donna L. Margiotto,
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that she is the Senior
 Manager, Patent Administration of Merck & Co., Inc.,
 the company named within, a Corporation organized
 and existing under the laws of the State of New
 Jersey, United States of America, domiciled at the
 City of Rahway,

County of Union, State of New Jersey,
 United States of America, legally constituted for a
 period of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the
 State of New Jersey, United States of America; that
 the deponent is authorized by said Company to
 confer this power of attorney; that the seal affixed
 hereunto by the deponent in the name and on behalf
 of said Corporation is the corporate seal thereof; and
 that the purpose for which this instrument is granted
 is included within the corporate purposes of the
 Company.

The undersigned Notary Public has seen the
 Certificate of Incorporation of said Corporation filed
 and recorded at State of New Jersey, under date of
 April 28, 1959, and hereby certifies that under the
 laws of said State the foregoing acknowledgment is
 sufficient proof that the facts therein contained are
 true, which he attests.



7

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-25-505 de un documento escrito en Inglés/ Español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/ ENRIQUE ALVAREZ otorgado por MERCK & CO., INC.

Dado y firmado el 4 de octubre del 2004

Por

Donna L. Margiotto, Gerente Senior, Administración de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

Mi Comisión vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

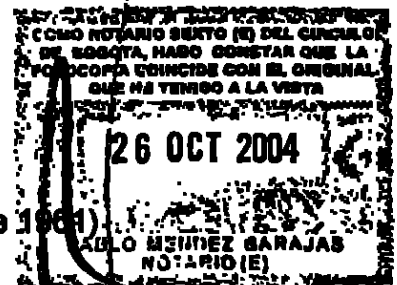
Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América



7

Este documento público

2. ha sido firmado por BARBARA ANN COZZI
3. actuando en su calidad como Notaria Pública de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de BARBARA ANN COZZI, Notaria

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
6. el día 14 de octubre, 2004
7. por John E. McCormac, CPA, Tesorero New Jersey
8. Número A210632
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)

Según mi leal saber y entender esta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias .

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 OCT 26 P 10:58
JCO
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
U 56655
Martha Arciniegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES DE NOTARIO

Martha Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS AL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/06 MINJUSTICIA
COMO NOTARIO SEÑTO (S) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
23 OCT 2004
PAPLO FERNANDEZ PARAJAS
BOGOTA

Expediente No		ed-10 80 98	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIÓDICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

• Sobre vacío

9

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US/03/13042

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7: C07D471/04 A61P29/00

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 C07D A61P

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, WPI DATO, CHEM ABS DATO

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,A	WO 02 070523 A (DIDIUK MARY THERESA; GARIGIAPATI RAVI SHANKER (US); LAU WAN FANG (U) 12 Septiembre 2002 (2002-09-129), página 1, línea 6-Página 1, línea 10; Reivindicaciones; ejemplos	1-10
A	US 2002/012664 a1 (LAROSA GREGORY J) 31 de enero 2002 (2002-01-31) columna 1, paragrafo '0005! reivindicaciones; ejemplos	1-10
	— —/—	

☒ 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

'P' 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

8 de Agosto de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

22-08-2003

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P.B.5818 Patentlaan 2
nl-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 Epo nl,
Fax: (+31- 70) 340-316

Funcionario autorizado

Schmid, A

13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US 03/13042

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	L. BORING, J. GOSLING, M. CLEARY, I.F. CHAR: "Formación disminuida de la lesión en ratones CCR2 revela un papel para las quimiocinas en la iniciación de la arteriosclerosis" NATURE, vol. 394, 1998, páginas 894-897, XP002250767 citado en la solicitud el documento total.	1-10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US03/13042

Cañilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque las reivindicaciones 7,9 y 10 están dirigidas a un método de tratamientos del cuerpo humano/ animal; la búsqueda se ha realizado y basado en los efectos alejados del compuesto/ composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Cañilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/13042

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 02070523 A	12-09-2002	WO 02070523 A1 US 2003008893 A1	12-09-2002 09-01-2003
US 2002012664 A1	31-01-2002	US 6312689 B1 AU 52200899 A CA 2336250 A1 EP 1098908 A2 JP 2002521021 T WO 0005265 A2 US 6352832 B1 US 2002150576 A1 US 2002037285 A1 US 2002150570 A1 US 2002051781 A1 US 2002028436 A1 US 2002015700 A1 US 2002051782 A1	06-11-2001 14-02-2000 03-02-2000 16-05-2001 16-07-2002 03-02-2000 05-03-2002 17-10-2002 28-03-2002 17-10-2002 02-05-2002 07-03-2002 07-02-2002 02-05-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/13042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 02 070523 A (DIDIUK MARY THERESA ;GARIGIPATI RAVI SHANKER (US); LAU WAN FANG (U) 12 September 2002 (2002-09-12) page 1, line 6 -page 1, line 10; claims; examples	1-10
A	US 2002/012664 A1 (LAROSA GREGORY J) 31 January 2002 (2002-01-31) column 1, paragraph '0005! claims; examples	1-10
-/-		

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

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims 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
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 August 2003

Date of mailing of the international search report

22/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/13042

15

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	L. BORING, J. GOSLING, M. CLEARY, I.F. CHARO: "decreased lesion formation in CCR2 mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis" NATURE, vol. 394, 1998, pages 894-897, XP002250767 cited in the application the whole document	1-10

14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/13042

16

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 7, 9 and 10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/13042

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02070523	A	12-09-2002	WO 02070523 A1	12-09-2002
			US 2003008893 A1	09-01-2003
US 2002012664	A1	31-01-2002	US 6312689 B1	06-11-2001
			AU 5220899 A	14-02-2000
			CA 2336250 A1	03-02-2000
			EP 1098908 A2	16-05-2001
			JP 2002521021 T	16-07-2002
			WO 0005265 A2	03-02-2000
			US 6352832 B1	05-03-2002
			US 2002150576 A1	17-10-2002
			US 2002037285 A1	28-03-2002
			US 2002150570 A1	17-10-2002
			US 2002051781 A1	02-05-2002
			US 2002028436 A1	07-03-2002
			US 2002015700 A1	07-02-2002
			US 2002051782 A1	02-05-2002

(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
13 de Noviembre de 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/093266 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D471/04,
A61P 29/00

Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN 11 9BU (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US03/13042

(74) Agentes: RUBIN, David et al.; MERCK & CO., INC [US/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(22) Fecha de Registro Internacional: 25 de Abril de 2003
(25.04.2003)

(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, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZM, ZW.

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/376,291 29 de Abril de 2002 (29.04.2002) US

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
Eurasíatica (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).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos): MERCK & CO., INC [US/US]; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
MERCK SHARP & DOHME LIMITED [GB/GB];
Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN 11 9BU
(GB).

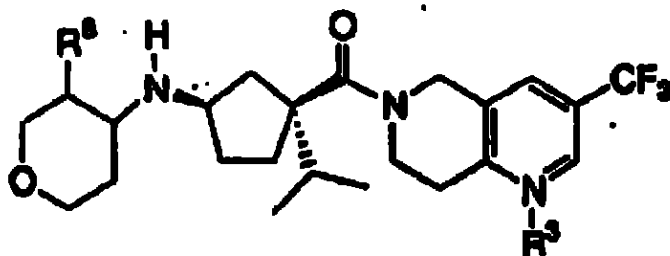
Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos
solamente): JIAO, Richard [US/US]; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MORRIELLO,
Gregori [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US). YANG, Lihu [US/US] 126 East
Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
MOYES, Christopher [GB/GB]; Hertford Road,
Hoddesdon, Hertfordshire EN 11 9BU (GB).

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: "MODULADORES TETRAHIDROPYRANIL-CICLOPENTIL- TETRAHIDROPYRIDOPYRIDÍNICOS DE LA
ACTIVIDAD DE RECEPTORES DE QUIMIOCINA"



(I)

RESUMEN: La presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula (I): (en donde R₃ Y R₈ son
definidos aquí) los cuales son útiles como moduladores de la actividad del receptor de quimiocina .
En particular, estos compuestos son como moduladores del receptor de la quimiocina. CCR2.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/093266 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04,
A61P 29/00

Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU
(GB).

(21) International Application Number: PCT/US03/13042

(74) Agents: RUBIN, David et al.; Merck & Co., Inc., 126 East
Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(22) International Filing Date: 25 April 2003 (25.04.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/376,291 29 April 2002 (29.04.2002) US

(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, GH, GI,
GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicants (*for all designated States except US*): MERCK
& CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rah-
way, NJ 07065-0907 (US). MERCK SHARP & DOHME
LIMITED [GB/GB]; Hertford Road, Hoddesdon, Hert-
fordshire EN11 9BU (GB).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Bourasian 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, NI, SN, TD, TG).

(72) Inventors: and

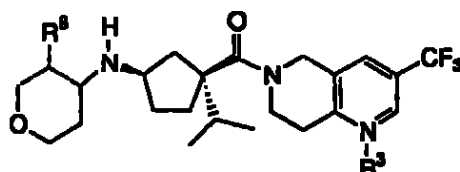
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): JIAO, Richard
[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US). MORRIELLO, Gregori [US/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
YANG, Lihu [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US). MOYES, Christopher [GB/GB];

Published:

— with international search report

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

(54) Title: TETRAHYDROPYRANYL CYCLOPENTYL TETRAHYDROPYRIDOPYRIDINE MODULATORS OF
CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY



(I)

(57) Abstract: The present invention is directed to compounds of the formula (I): (wherein R³ et R⁸ are defined herein) which are
useful as modulators of chemokine receptor activity. In particular, these compounds are useful as modulators of the chemokine
receptor CCR-2.

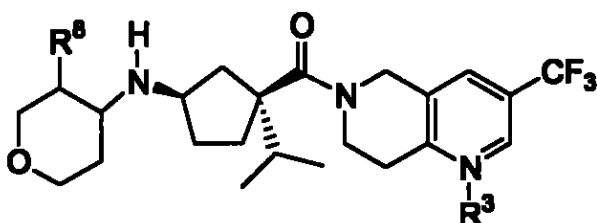
Trad.

TÍTULO DE LA INVENCION
MODULADORES TETRAHIDROPIRANIL-CICLOPENTIL-
TETRAHIDROPIRIDOPIRIDÍNICOS DE LA ACTIVIDAD DE RECEPTORES DE
QUIMIOCINA

5

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



I

- 10 (donde R^3 y R^8 se definen en la presente) que son útiles como moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas. En particular, estos compuestos son útiles como moduladores del receptor de quimiocina CCR-2.

21

TÍTULO DE LA INVENCION

MODULADORES TETRAHIDROPIRANIL-CICLOPENTIL- TETRAHIDROPIRIDOPIRIDÍNICOS DE LA ACTIVIDAD DE RECEPTORES DE QUIMIOCINA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las quimiocinas son una familia de citocinas proinflamatorias pequeñas (70 a 120 aminoácidos) con actividades quimiotácticas potentes. Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas que son liberadas por una amplia variedad de células para atraer a varias células, tal como monocitos, macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a lugares de inflamación (examinado en Schall, Cytokine, 3, 165-183 (1991) y Murphy, Rev. Immun., 12, 593-633 (1994)). Estas moléculas fueron definidas originariamente por cuatro cisteínas conservadas y divididas en dos subfamilias basadas en la disposición del primer par de cisteínas. En la familia de quimiocinas CXC, que incluye a IL-8, GRO , NAP-2 e IP-10, estas dos cisteínas están separadas por un solo aminoácido, mientras que en la familia de la quimiocina CC, que incluye a RANTES, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MIP-1 , MIP-1 β y eotaxina, estos dos residuos están adyacentes.

Las quimiocinas son secretadas por una amplia variedad de tipos celulares y se unen a receptores específicos acoplados a la proteína G (GPCR) (examinado en Horuk, Trends Pharm. Sci., 15, 159-165 (1994)) que están presentes en los leucocitos y en otras células. Estos receptores de quimiocinas forman una subfamilia de GPCR, que, actualmente consiste en quince miembros caracterizados y en un número de huérfanos. A diferencia de los receptores para quimioatrayentes promiscuos tales como C5a, fMLP, PAF, y LTB₄, los receptores de quimiocinas se expresan más selectivamente en subconjuntos de leucocitos. De este modo, la generación de quimiocinas específicas proporciona un mecanismo de reclutamiento de subconjuntos de leucocitos particulares.

Al unirse con los ligandos cognatos, los receptores de quimiocina transducen una señal intracelular a través de la proteína G trimérica asociada, lo que produce un rápido aumento de la concentración cálcica intracelular. Hay al menos siete receptores de quimiocina humanos que se unen o responden a quimiocinas con la siguiente configuración característica: CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-1 , MIP-1 , MCP-3, RANTES] (Ben-Barruch, y colegas, J. Biol. Chem., 270, 22123-22128 (1995); Beuthe, y colegas, Cell, 72, 415-425 (1993)); CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR-2A" o "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2A") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4]; CCR-3 (o "CKR-3" o "CC-CKR-3") [Eotaxina, Eotaxina 2, RANTES, MCP-2, MCP-3] (Rollins, y colegas, Blood, 90, 908-928 (1997)); CCR-4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [MIP-1 RANTES, MCP-1] (Rollins, y colegas, Blood, 90, 908-928 (1997)); CCR-5 (o "CKR-5" o "CC-CKR-5") [MIP-1 RANTES, MIP-1] (Sanson, y colegas, Biochemistry, 35, 3362-

24

3367 (1996)); y el antígeno del grupo de sangre Duffy [RANTES, MCP-1] (Chaudhun, y colegas, J. Biol. Chem., 269, 7835-7838 (1994)). Las quimiocinas incluyen eotaxina, MIP ("proteína inflamatoria de macrófagos"), MCP ("proteína quimioatrayente de monocitos") y RANTES ("reguladores de la actividad normal, expresión y secreción de las células T") entre otras quimiocinas.

Los receptores de quimioquina, tales como CCR-1, CCR-2, CCR-2A, CCR-2B, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CXCR-3, CXCR-4, han estado implicados como mediadores importantes de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunoreguladores, como asma, rinitis y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoidea y aterosclerosis. Los seres humanos que son homocigóticos para la delección de 32 pares de bases en el gen CCR-5 parecen tener menos susceptibilidad a la artritis reumatoidea (Gómez, y colegas, Arthritis & Rheumatism, 42, 989-992 (1999)). Un análisis del papel de los eosinófilos en las inflamaciones alérgicas se presenta en Kita, H., y colegas, J. Exp. Med 183, 2421-2426 (1996). Un análisis de la función de las quimiocinas en la inflamación alérgica se encuentra en Lustger, A.D., New England J. Med., 338(7), 426-445 (1998). Un subconjunto de quimiocinas actúa como potentes quimioatrayentes de monocitos y de macrófagos. El mejor caracterizado de éstos es el MCP-1 (proteína-1 de factor quimiotáctico monocítico), cuyo receptor primario es CCR2. MCP-1 se produce en una variedad de tipos celulares en respuesta a estímulos inflamatorios en varias especies, incluidos los roedores y los seres humanos, y estimula la quimiotaxis en los monocitos y un subconjunto de linfocitos. En particular, la producción de MCP-1 se correlaciona con la infiltración de monocitos y macrófagos en los lugares inflamatorios. La delección de MCP-1 o de CCR2 por recombinación homóloga en ratones da lugar a una marcada atenuación del reclutamiento de monocitos en respuesta a la inyección de tioglucolato y la infección por *Listeria monocytogenes* (Lu y colegas, J. Exp. Med., 187, 601-608 (1998); Kurihara y colegas J. Exp. Med., 186, 1757-1762 (1997); Boring y colegas J. Clin. Invest., 100, 2552-2561 (1997); Kuziel y colegas Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 12053-12058 (1997)). Asimismo, estos animales muestran reducción de la infiltración monocítica en lesiones granulomatosas inducidas por la inyección de antígenos esquistoelstosomal o micobacteriana (Boring y colegas J. Clin. Invest., 100, 2552-2561 (1997); Warmington y colegas Am J. Path., 154, 1407-1416 (1999)). Estos datos sugieren que la activación de CCR2 inducida por MCP-1 desempeña una función importante en el reclutamiento de lugares inflamatorios, y que el antagonismo de esta actividad producirá una supresión suficiente de la respuesta inmunitaria para producir beneficios terapéuticos en enfermedades inmunoinflamatorias y autoinmunitarias. Consecuentemente, los agentes que modulan los receptores de quimioquina tales como el receptor CCR-2 serían útiles en dichos trastornos y enfermedades. Asimismo, el reclutamiento de monocitos en las lesiones inflamatorias en la pared vascular es un componente importante de la patogénesis de la formación de placas aterogénicas. El MCP-1

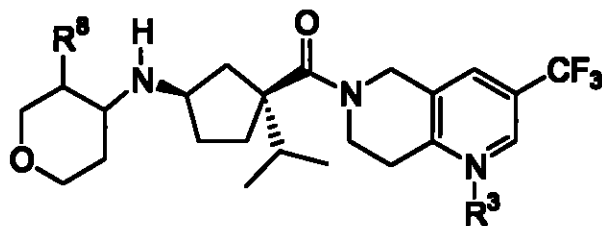
es producido y secretado por células endoteliales y células de la capa íntima de músculos lisos después de una lesión de la pared vascular en condiciones hipercolesterolémicas. Los monocitos reclutados para el lugar de la lesión infiltran la pared vascular y se diferencian en células espumosas en respuesta al MCP-1 liberado. Varios grupos han demostrado ahora que el tamaño de la lesión aórtica, el contenido de macrófagos y la necrosis están atenuados en ratones MCP-1 $-/-$ o CCR2 $-/-$ retrocruzados con ratones transgénicos APO-E $-/-$, LDL-R $-/-$ o APO B mantenidos con dietas con alto contenido de grasa. (Boring y colegas Nature, 394, 894-897 (1998); Gosling y colegas J. Clin. Invest., 103, 773-778 (1999)). Así, los antagonistas del CCR2 pueden inhibir la formación de una lesión aterosclerótica y la progresión patológica al reducir el reclutamiento y la diferenciación de monocitos en la pared arterial.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere asimismo a compuestos que son moduladores de la actividad de los receptores de quimiocina y son útiles para la prevención o el tratamiento de ciertos trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunoreguladores, enfermedades alérgicas, afecciones atópicas como la rinitis alérgica, la dermatitis, la conjuntivitis y el asma, así como patologías autoinmunitarias tales como la artritis reumatoidea y la aterosclerosis. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas integradas por estos compuestos y al empleo de éstos y de las composiciones en la prevención o el tratamiento de aquellas enfermedades en que participan los receptores de quimiocinas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



I

donde:

R³ es oxígeno o está ausente;

R⁸ se selecciona de:

- (a) hidrógeno,
- (b) C₁-3alquilo, que no es sustituido o es sustituido con flúor 1-6,
- (c) -O-C₁-3alquilo
- (d) flúor, y
- (e) hidroxí;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y diastereómeros individuales del mismo.

En una realización de la presente invención R^3 está ausente.

En una realización de la presente invención R^3 es oxígeno.

5

En la presente invención se prefiere que R^8 sea seleccionado a partir de:

- (a) hidrógeno,
- (d) trifluorometilo,
- (c) metilo,
- 10 (d) metoxi,
- (e) etoxi,
- (f) etilo,
- (g) flúor, y
- (h) hidroxi.

15

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los que se presentan en los ejemplos y las sales y los diastereómeros individuales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de esta invención tienen al menos dos centros
20 asimétricos en las posiciones 1- y 3- del anillo de ciclopentilo, un centro asimétrico en la posición 4- del anillo de morfolina y optativamente un centro asimétrico en la posición 3- del anillo de morfolina. Es posible que estén presentes otros centros asimétricos adicionales, sujeto a la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos
25 producirá independientemente dos isómeros ópticos y se ha previsto que todos los isómeros ópticos y diastereómeros posibles en mezclas y en forma de compuestos puros o parcialmente purificados se incluyan dentro del ámbito de esta invención. Las síntesis independientes de diastereómeros y enantiómeros o de sus separaciones cromatográficas pueden realizarse como se conoce en la
30 tecnología mediante la modificación apropiada de la metodología que se revela en la presente invención. Su estereoquímica absoluta puede determinarse por la cristalografía radiológica de productos cristalinos o intermedios cristalinos que son derivados, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

35 Como saben los expertos en la tecnología, el C1-C3 alquilo se define para identificar al grupo que tiene 1, 2 ó 3 carbonos en una disposición lineal o ramificada, de tal forma que el C1-C3alquilo incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para
40 referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas posológicas que, dentro del alcance de la opinión médica formal, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, conmensurable con una relación prudencial de beneficio/riesgo.
45 Como se usa en el presente, "sales farmacéuticamente aceptable" se refiere a

derivados donde el compuesto matriz se ha modificado produciendo sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptable incluyen, entre otros, sales ácidas orgánicas o minerales de residuos básicos tales como aminos; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y otras por el estilo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales cuaternarias de amonio del compuesto matriz formadas, por ejemplo, a base de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y otros similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como el acético, propiónico, succínico, glucólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pantoico, maleico, hidroximaléico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etan disulfónico, oxálico, isetiónico, y otros similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden prepararse a base del compuesto matriz que contiene una fracción básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Por regla general, esas sales pueden prepararse mediante una reacción de las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido correspondiente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos, generalmente se prefieren medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran sales adecuadas, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418.

Los compuestos específicos de la presente invención incluyen un compuesto seleccionado del grupo consistente en: los compuestos del título de los ejemplos; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y diastereómeros individuales de los mismos.

Los compuestos específicos son útiles en un método de modulación de la actividad de receptores de quimiocina en pacientes que la necesitan, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. La presente invención se refiere al empleo de los compuestos precedentes como moduladores de la actividad de receptores de quimiocina. En particular, estos compuestos son útiles como moduladores de receptores de quimiocina, en particular CCR-2.

La utilidad de los compuestos en conformidad con la presente invención como moduladores de la actividad de receptores de quimiocina puede demostrarse mediante la metodología conocida en la tecnología, tal como el ensayo para la conjugación de la quimiocina, tal como informan Van Riper, y colegas, J. Exp. Med., 177, 851-856 (1993) que puede adaptarse fácilmente para las mediciones de la conjugación de CCR-2.

La afinidad de los receptores en un ensayo de conjugación de CCR-2 se determinó midiendo la inhibición de ¹²⁵I-MCP-1 al receptor de CCR-2

endógeno en varios tipos de células, incluidos los monocitos, las células THP-1, o después de una expresión heteróloga del receptor clonado en células eucarióticas. Las células se suspendieron en un tampón aglutinante (HEPES 50 mM, pH 7,2, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1 mM y ASB al 0,50%) y se agregaron al compuesto de prueba o DMSO y ¹²⁵I-MCP-1 a temperatura ambiente durante 1 hora para dar lugar a la conjugación. Las células se recogieron después en filtros GFB, se lavaron con un tampón HEPES 25 mM que contenía NaCl 500 Mm y se cuantificó la conjugación celular de ¹²⁵I-MCP-1.

En un ensayo de quimiotaxis, la quimiotaxis se realizó usando un cultivo de CMSP agotadas de células T de sangre venosa entera o tratada con leucofóresis y purificada por centrifugación Ficoll-Hypaque seguida por formación de rosetas con eritrocitos de camero tratados con neuroaminidasa. Una vez aisladas, las células se lavaron con HBSS que contenía 0,1 mg/ml de ASB y se suspendieron en 1x10⁷ células/ml. Las células se rotularon fluorescentemente en la oscuridad con 2 M Calcién-AM (sondas moleculares), por 30 min a 37° C. Las células rotuladas se lavaron dos veces y se suspendieron a 5x10⁶ células/ml en RPMI 1640 con L-glutamina (sin rojo fenol) que contiene 0,1 mg/ml de ASB. MCP-1 (Peprotech) a 10 ng/ml diluido en el mismo medio o en un medio solo se agregó a los pocillos inferiores (27 l). Se agregaron monocitos (150.000 células) a la parte superior del filtro (30 l) después de una preincubación de 15 minutos con DMSO o con varias concentraciones del compuesto de prueba. Se agregó una concentración igual del compuesto de prueba o DMSO al pocillo inferior para evitar la dilución por difusión. Después de una incubación de 60 min. a 37° C, 5 % CO₂, se retiró el filtro y se lavó la parte superior de éste con HBSS que contenía 0,1 mg/ml de ABS para retirar las células que no habían migrado al interior del filtro. Se determinó migración espontánea (quimlocinesis) en la ausencia de un quimioatrayente

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos exhibieron actividad al conjugarse con el receptor de CCR-2 en los ensayos antedichos, generalmente con un CI50 de menos de alrededor de 1 M. Dicho resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos utilizados como moduladores de la actividad de los receptores de quimlocina.

Los receptores de quimlocina de mamíferos proporcionan un blanco para interferir en la función eosinófila y/o linfocítica en un mamífero, tal como el ser humano, o promoverla. Los compuestos que inhiben o promueven la función de receptor de quimlocina, son particularmente útiles para modular la función eosinófila y/o linfocítica con fines terapéuticos. Consecuentemente, los compuestos que inhiben o promueven la función de receptor de quimlocina serían útiles para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunoreguladores, enfermedades alérgicas, afecciones atópicas incluidas la rinitis alérgica, la dermatitis, conjuntivitis, y el asma, así como patologías autoinmunitarias tales como la artritis reumatoidea y la aterosclerosis. Por

ejemplo, puede administrarse un compuesto que inhibe una o más funciones de un receptor de quimiocina de mamífero (tal como un receptor de quimiocina humana) para inhibir (es decir, reducir o prevenir) la inflamación. De este modo se inhiben uno o más procesos inflamatorios, tales como la emigración de leucocitos, quimiotaxis, exocitosis, (por ej., de enzimas, histamina) o liberación del mediador inflamatorio.

Además de los primates, tales como los seres humanos, puede tratarse una variedad de otros mamíferos de acuerdo con el método de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse los siguientes mamíferos, entre otros, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejillos de Indias, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o móridas. Sin embargo, el método también puede practicarse en otras especies, tales como las especies aviares (tales como los pollos).

Las enfermedades y afecciones asociadas con inflamación e infección pueden tratarse usando los compuestos de la presente invención. En una realización preferida, la enfermedad o afección es una en la cual se inhibirán o promoverán las acciones de los linfocitos a fin de modular la respuesta inflamatoria.

Las enfermedades o afecciones de los seres humanos o de otras especies que pueden tratarse con inhibidores de la función de receptor de quimiocinas, incluyen entre otras: enfermedades y afecciones inflamatorias o alérgicas, incluidas enfermedades alérgicas respiratorias tales como el asma, particularmente el asma bronquial, la rinitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, neumonitis por sensibilidad, neumonías eosinofílicas (como el síndrome de Loeffler, la neumonía eosinofílica crónica), hipersensibilidad de tipo retrasada, enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) (tales como fibrosis pulmonar idiopática, o EPI asociadas con artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxis sistémica o respuestas hipersensibles, alergias a los medicamentos (tales como a la penicilina, las cefalosporinas), alergias a las picaduras de insectos; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoidea, artritis sorbática, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, diabetes juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Behcet; rechazo de injerto (tal como en un trasplante), incluido rechazo de aloinjerto o enfermedad debida a rechazo inverso: enfermedades intestinales inflamatorias, tales como la enfermedad de Crohn u la colitis ulcerosa; espondiloartropatías; escleroderma; soriasis (incluida la soriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, urticaria; vasculitis (tal como vasculitis necrotizante, cutánea y por hipersensibilidad); miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; cánceres con infiltración leucocítica de la piel o los órganos. Pueden tratarse otras enfermedades o afecciones en las que se procure inhibir las respuestas inflamatorias indeseadas, incluidas, entre otras, lesión por reperfusión,

ateroesclerosis, ciertas malignidades hematológicas, toxicidad inducida por citocinas (tales como choque séptico, choque endotóxico), polimiositis, dermatomiositis.

Las enfermedades o afecciones de seres humanos o de otras especies que pueden tratarse con moduladores de la función de receptor de quimiocinas, incluyen, entre otras: inmunosupresión, tal como la de individuos con síndromes de inmunodeficiencia tales como el SIDA u otras infecciones víricas, individuos que se someten a radioterapia, quimioterapia, terapia para la enfermedad autoinmunitaria o farmacoterapia (tal como tratamiento con corticoesteroides), que causa inmunosupresión; inmunosupresión debida a deficiencia congénita de la función receptora u otras causas; y enfermedades infecciosas, tal como enfermedades parasíticas, incluidas, entre otras, helmintosis, tales como nemátodos, (vermes redondos), (Trichuriasis, Enterobiasis, Ascariasis, Anquilostomas, Estrongiloidiasis, Trichinosis, filariasis), trematodos (duelas) (Schistosomiasis, Clonorchiasis), cestodos (tenias) (Echinococcosis, Taeniasis saginata, Cysticercosis), vermes viscerales, larvas viscerales migratorias (tales como Toxocara), gastroenteritis eosinofílica (tal como especies de Anisaki, Phocanema), y larvas cutáneas migratorias (Ancylostoma braziliense, Ancylostoma caninum). Asimismo, el tratamiento de las antedichas enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias también puede contemplarse para promotores de la función receptora de quimiocinas, si se contempla el suministro de un compuesto suficiente como para ocasionar la pérdida de la expresión receptora de las células mediante la inducción de la internalización de receptores de quimiocina o el suministro de un compuesto de tal manera que altere la dirección de la migración de las células.

Consecuentemente, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunorreguladores, afecciones alérgicas y atópicas, así como patologías autoinmunitarias. En una realización específica, la presente invención se refiere al uso de los compuestos para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de enfermedades autoinmunitarias, tales como la artritis reumatoidea o la artritis sorbática.

En otro aspecto, esta invención puede utilizarse para evaluar agonistas o antagonistas específicos putativos de los receptores de quimiocina, incluido el CCR-2. Consecuentemente, la presente invención se refiere al uso de estos compuestos en la preparación y ejecución de ensayos de detección de compuestos que modulan la actividad de los receptores de quimiocinas. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles para aislar mutantes de receptores, que son excelentes herramientas de detección de compuestos más potentes. Además, los compuestos de esta invención son útiles para establecer o determinar el lugar de conjugación de los demás compuestos con los receptores de quimiocinas, tal como por inhibición competitiva. Los compuestos de esta invención son también útiles para la evaluación de moduladores específicos putativos de los receptores de quimiocinas, incluido el CCR-2.

Como se aprecia en la tecnología, la evaluación exhaustiva de los agonistas y antagonistas específicos de los antedichos receptores de quimlocinas se ha visto obstaculizada por la falta de disponibilidad de compuestos no peptídicos (metabólicamente resistentes) con alta afinidad de conjugación con estos receptores. Entonces los compuestos de esta invención son productos comerciales destinados a venderse con estos fines.

La presente invención se refiere asimismo a un método para la fabricación de un medicamento modulador de la actividad de receptores de quimiocinas en seres humanos y en animales que comprende combinar un compuesto de la presente invención con un portador o diluyente farmacéutico.

La presente invención se refiere además al uso de estos compuestos para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de infección por un retrovirus, en particular, el virus del herpes o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y para el tratamiento o el retraso del inicio de afecciones patológicas consecuentes, tales como el SIDA. El tratamiento del SIDA o la prevención o el tratamiento de la infección producida por el VIH se define como incluyendo, entre otros, el tratamiento de una amplia gama de estados de infección por VIH: SIDA, ARC (complejo relacionado con el SIDA), tanto sintomático como asintomático, y exposición real o potencial al VIH. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles para tratar la infección por VIH después de una sospecha de exposición al VIH por transfusión sanguínea, trasplante de órganos, intercambio de líquidos corporales, mordeduras, pinchazo accidental de aguja, o exposición a sangre de pacientes durante una intervención quirúrgica, entre otros.

En un aspecto preferido de la presente invención, un compuesto puede utilizarse en un método de inhibición de la conjugación de una quimlocina a un receptor de quimlocinas, tal como CCR-2, de una célula destinataria, que comprende contactar la célula destinataria con una cantidad del compuesto que es eficaz para inhibir la conjugación de la quimlocina al receptor de quimlocinas.

El sujeto tratado en los métodos precedentes es un mamífero, preferiblemente un ser humano, de sexo masculino o femenino, para el cual se desea modular la actividad del receptor de quimiocinas. "Modulación" tal como se usa en el presente procura abarcar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial, agonismo inverso y/o agonismo parcial. En un aspecto preferido de la presente invención, modulación se refiere al antagonismo de la actividad de receptores de quimiocinas. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que procura obtener el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico.

El término "composición" como se usa en el presente abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. "Farmacéuticamente aceptable" significa que el portador,

diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no nocivo para el destinatario de los mismos. Los términos "administración de" y o "administrar un" compuesto deberán entenderse con el significado de proporcionar un compuesto de la invención al individuo que necesita tratamiento. Como se usa en el presente, el término "tratamiento" se refiere tanto al tratamiento como a la prevención o terapia profiláctica de las afecciones antedichas.

La terapia combinada para modular la actividad de receptores de quimiocina con el fin de tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunoreguladores, tales como asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunitarias tales como artritis reumatoidea y aterosclerosis, y las patologías indicadas anteriormente, se ilustra mediante la combinación de los compuestos de esta invención y otros compuestos que son conocidos para dichas utilidades.

Por ejemplo, para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de una inflamación, los compuestos de la presente invención pueden usarse en conjunción con un agente antiinflamatorio o analgésico tal como un agonista opioide, un inhibidor de la lipoxigenasa, tal como un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de la interleuquina, tal como un inhibidor de la interleuquina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis del óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, embrel, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ceterolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroide, sufentanil, sunlindac, tenidap, y otros similares. Del mismo modo, estos compuestos pueden administrarse con un analgésico; un potenciador tal como la cafeína, un antagonista de H₂, simeticona, hidróxido de aluminio o de magnesio; un descongestionante tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, efinefrina, nafazolina, zilometazolina, proplihexedrina, o levodesoxiefedrina; un antitusígeno tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano, o dexametorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante.

De manera similar, los compuestos de la presente invención puede usarse en combinación con otros medicamentos que se utilizan en el tratamiento/prevencción/supresión o mejoramiento de las enfermedades o afecciones para las cuales son útiles los compuestos de la presente invención. Estos otros medicamentos pueden administrarse por la ruta y en la cantidad habitual para los mismos, en forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más medicamentos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros medicamentos además del compuesto de la presente invención. Consecuentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen

uno o más ingredientes activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención.

Ejemplos de otros ingredientes activos que pueden combinarse con un compuesto de la presente invención, ya sea administrado por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, entre otros:

(a) antagonistas de VLA-4 tales como los descritos en US 5.510.332, WO95/15973, WO96/01644, WO96/06108, WO96/20216, WO96/22966, WO96/31206, WO96/40781, WO97/03094, WO97/02289, WO 98/42656, WO98/53814, WO98/53817, WO98/53818, WO98/54207, y WO98/58902; (b) esteroides tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona e hidrocortisona; (c) inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y otros inmunosupresores tipo FK-506; (d) antihistamínicos (antagonistas histamínicos H1) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, tripolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralmina, tripelenamina, hidroxicina, metadilacina, prometacina, trimetopracina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizola, terfenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxilaratadina, y otros similares; (e) antiasmáticos no esteroideos tales como agonistas (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol, y pirbuterol), teofilina, cromolina sódica, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrieno (zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-106.203), inhibidores de la biosíntesis del leucotrieno (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como los derivados del ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozin, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofenoico, y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclóxico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, clometacina, y zomepirac), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido difenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), los oxicam (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalacina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (g) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2); (h) inhibidores de fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CCR-1, CCR-2, CCR-3, CXCR-3 y CCR-5; (j) agentes reductores del colesterol tales como inhibidores de reductasa HMG-CoA (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, y otras estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestípol), inhibidores de la absorción del colesterol (ecetímiba), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrato y benza fibrato), y probucol; (k) agentes antidiabéticos tales como insulina, sulfonilureas,

biguanidas (metformina), inhibidores de glucosidasa- (acarbosa) y glitazonas (troglitazona y pioglitazona); (l) preparaciones de interferón beta (interferón beta-1 , Interferón beta-1); (m) otros compuestos tales como ácido aminosalicílico-5 y profármacos del mismo, antimetabolitos tales como azatioprina y mercaptopurina-6, y agentes quimioterapéuticos citotóxicos para el cáncer.

La relación de peso del compuesto de la presente invención respecto del segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Por lo general, se utilizará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un AINE, la relación de peso del compuesto de la presente invención respecto del AINE generalmente oscilará entre alrededor de 1000:1 y alrededor de 1:1000, preferiblemente alrededor de 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y de otros ingredientes activos generalmente estarán también dentro de la gama antedicha, pero en cada caso, deberá usarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo. En esas combinaciones el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse por separado o en conjunción. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, simultáneamente con o subsecuentemente a la administración de otro(s) agente(s).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral o parenteral (tal como inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea o implante), por atomizador de inhalación, ruta de administración nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica, y puede formularse en forma independiente o combinada, en formulaciones de unidades posológicas adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables, adecuados para cada ruta de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la invención son eficaces cuando se usan con seres humanos

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en forma de unidad posológica y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la tecnología farmacéutica. Todos los métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan al asociar en forma uniforme y estrecha el ingrediente activo con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido, o ambos, y después, si es necesario, configurando el producto dentro de la formulación prevista. En la composición farmacéutica el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o el estado de las enfermedades. Tal como se usa en la presente, el término "composición" abarca un producto integrado por los ingredientes especificados en las cantidades

especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden ser en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleaginosas, polvos o gránulos dispersantes, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse en conformidad con cualquier método conocido en la tecnología para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo consistente en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes preservantes a fin de producir preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Las tabletas contienen el ingrediente activo en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, fécula de maíz o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser sin recubrimiento o pueden estar recubiertas por técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de liberación retardada tal como gliceril monoestearato o gliceril diestearato. También pueden revestirse por las técnicas descritas en las patentes de EE.UU. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar tabletas terapéuticas osmóticas con liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleaginoso, por ejemplo aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezclas con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hydroxi- propilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo la lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileno-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como

monoleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monoleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más preservativos, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina. Las suspensiones oleaginosas pueden formularse mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o de coco, o en un aceite mineral tal como una parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente, y agentes aromatizantes, a fin de producir una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Los polvos y gránulos dispersantes adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante el agregado de agua suministran el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más preservativos. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados están ejemplificados por los que ya se han mencionado anteriormente. También puede haber otros excipientes, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden ser en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleaginosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsificantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma de acacia o de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y de anhídridos de hexitol, por ejemplo monoleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monoleato de sorbitán polioxietilénico. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, glicol propilénico, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un preservativo y agentes aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse en conformidad con la tecnología conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico de administración parenteral aceptable, por ejemplo como solución en 1,3 butano diol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse cabe mencionar el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio

isotónico. Asimismo, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como medio solvente o de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Asimismo, ácidos grasos tales como ácido oleico resultan útiles en la preparación de inyectables. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios, lo que constituye una administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido en temperaturas ordinarias pero líquido en la temperatura rectal y por lo tanto se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales son la mantequilla de cacao y los glicoles polietilénicos. Para aplicaciones tópicas se emplean cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. (A los efectos de esta aplicación, aplicación tópica incluirá enjuagues bucales y gárgaras.)

La composición farmacéutica y el método de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos como se indica en el presente, que por lo general se aplican en el tratamiento de estas afecciones patológicas. En el tratamiento, prevención, mejoramiento, control o reducción del riesgo de afecciones que requieren modulación de receptor de quimiocinas, el nivel posológico adecuado oscilará generalmente entre aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día, que puede administrarse en una sola dosis o en dosis múltiples. Preferiblemente, el nivel posológico oscilará entre aproximadamente 0,1 y 250 mg/kg por día; más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y 100 mg/kg por día. Un nivel posológico adecuado puede ser de alrededor de 0,01 a 250 mg/kg por día, alrededor de 0,05 a 100 mg/kg por día, o alrededor de 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de esta gama, la dosis puede ser de 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 ó 5 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones se presentan preferiblemente en forma de tabletas que contienen 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, preferiblemente 2,0 a 500, más preferiblemente 3,0 a 200, particularmente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente sujeto a tratamiento. Los compuestos pueden ser administrados en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel posológico específico y la frecuencia de la dosis para algún paciente en particular puede variar y dependerá de una variedad de factores, tales como la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y hora de administración, velocidad de excreción, combinación de medicamentos, gravedad de la afección particular, y el sujeto sometido a la terapia.

En los ejemplos siguientes se ilustran varios métodos de preparación de los compuestos de esta invención. Los compuestos pueden prepararse mediante la modificación de los procedimientos divulgados en los ejemplos, según corresponda. Los materiales iniciales se fabrican conforme a procedimientos conocidos o como se ilustra. Los ejemplos siguientes se presentan a título ilustrativo solamente y no deben interpretarse como limitaciones a la invención que se divulga por el presente. Los siguientes son procedimientos representativos de la preparación de los compuestos empleados en los ejemplos siguientes o que pueden sustituirse por los compuestos utilizados en los ejemplos siguientes que posiblemente no estén disponibles en el comercio.

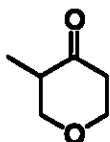
La concentración de soluciones generalmente se llevó a cabo en un evaporador rotativo bajo presión reducida. Se realizó el procedimiento de cromatografía instantánea de gel de sílice (malla de 230-400). MPLC se refiere a la cromatografía en fase líquida a presión mediana y se llevó a cabo en un gel de sílice en fase estacionaria, salvo que se indique lo contrario. Los espectros de RMN se obtuvieron en solución de CDCl_3 , salvo que se indique lo contrario. Las constantes de acoplamiento (J) están en hertzios (Hz). Abreviaturas: éter dietílico (éter), trietilamina (TEA), N,N-diisopropiletilamina (DIEA) acuosa saturada (sat.), a temperatura ambiente (t.a.), hora(s) (h), minuto(s) (min.).

En algunos casos el orden de realizar los esquemas de reacción precedentes puede variarse a fin de facilitar la reacción o evitar productos de reacción superfluos. Los ejemplos siguientes se presentan a título ilustrativo solamente y no deben interpretarse como limitaciones a la invención que se divulga por el presente.

La concentración de las soluciones por lo general se realizó en un evaporador rotativo bajo presión reducida. Se realizó el procedimiento de cromatografía instantánea de gel de sílice (malla de 230-400). Los espectros de RMN se obtuvieron en solución de CDCl_3 salvo que se indique lo contrario. Las constantes de acoplamiento (J) están en hertzios (Hz). Abreviaturas: éter dietílico (éter), trietilamina (TEA), N,N-diisopropiletilamina (DIEA) acuosa saturada (sat.), a temperatura ambiente (t.a.), hora(s) (h), minuto(s) (min.).

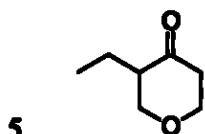
Los siguientes son procedimientos representativos de la preparación de los compuestos empleados en los ejemplos siguientes o que pueden sustituirse por los compuestos utilizados en los ejemplos siguientes que posiblemente no estén disponibles comercialmente.

INTERMEDIA 1



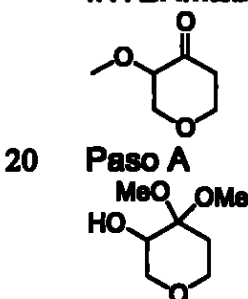
La Intermedia 1 se preparó en conformidad con el procedimiento descrito en *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 2079-2089.

INTERMEDIA 2

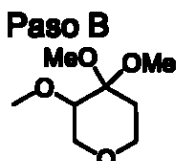


A una solución de tetrahidro-4H-pirán-4-ona (5,0 g, 50 mmol) y hexametilfosforamida (8,70 ml) en tetrahidrofurano (150 ml) se le agregó lentamente una solución de litio diisopropilamida (solución de 31,25 ml, 2 M) en 10 125 ml de tetrahidrofurano a -78°C . La mezcla por reacción se agitó durante 5 min. y después se agregó yoduro de etilo (16,0 ml, 200 mmol). La mezcla se calentó gradualmente hasta 0°C durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió con una solución saturada de NH_4Cl y después se extrajo con éter (4 x 100 ml). La capa de éter se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio anhidro), concentró, y purificó por cromatografía de columna instantánea 15 eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:1) para dar Intermedia 2 (1,20 g, 20%).

INTERMEDIA 3



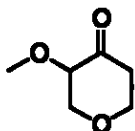
A una mezcla de 5,6-dihidro-4-metoxi-2H-pirano (10,0 g, 87,5 mmol) en metanol (200 ml) a 0°C se le agregó gota por gota una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (30,2 g, 175 mmol) en metanol (50 ml) mediante un embudo 25 de adición. La solución resultante se agitó durante 5 h permitiendo que se caliente hasta llegar a la temperatura ambiente. El metanol se retiró bajo presión reducida, permitiendo la formación de un sólido blanco. El material se disolvió en 500 ml de diclorometano y se enfrió a 0°C . A la mezcla, mientras se 30 agita vigorosamente, se le agregó en porciones un excedente de hidróxido de calcio sólido (50-60 g). Después de agitar durante 30 min. adicionales, la mezcla se filtró a través de un tapón de celita y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para producir 11,62 g (82%) del producto previsto en forma de aceite transparente. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 3,88-3,80 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,82-1,77 (m, 1H). 35



A una solución enfriada (0°C) del producto del paso A, Intermedia 3 (9,40 g, 58,0 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml), bajo nitrógeno, se le agregó lentamente NaH (2,32 g, 58,0 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 1 h a 0°C . Después se le agregó yodometano (7,22 ml, 116 mmol) mediante

jeringa a la mezcla y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a fin de que se calentara a temperatura ambiente. La reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) y la capa orgánica se retiró posteriormente mediante un embudo separador. La capa acuosa se extrajo con éter (3 x 150 ml) y todas las sustancias orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron *a/ vacío*. La purificación se realizó por columna instantánea usando un eluyente gradiente por etapas de éter/hexanos al 10-60% para producir 8,46 g (83%) del producto previsto en forma de aceite transparente. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3,98 (dd, J = 2,5, 12,4 Hz, 1H), 3,77 (ddd, J = 3,5, 7,1, 10,8 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 1,4, 12,4 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 2,5, 11,7 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,22-3,20 (m, 1H), 1,96 (ddd, J = 4,7, 11,8, 16,5 Hz, 1H), 1,75 (br dd, J = 1,7, 14,2 Hz, 1H).

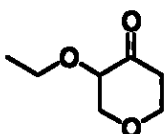
15 Paso C



Una solución del producto del Paso B, Intermedia 3 (3,0 g, 17,04 mmol) en tetrahidrofurano/agua (60 ml/10 ml) se trató con ácido clorhídrico concentrado (6 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró *a/ vacío* para eliminar el tetrahidrofurano y posteriormente se extrajo la capa acuosa con éter (6 x 50 ml). Las sustancias orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para producir Intermedia 24 (1,75 g, 79%) en forma de aceite transparente. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,23 (ddd, J = 1,2, 11,4, 12,4 Hz, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 5,95, 8,7 Hz, 1H), 3,74 (ddd, J = 5,5, 8,5, 13,6 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 8,8, 11,3 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,61 (app dd, J = 5,0, 8,9 Hz, 2H).

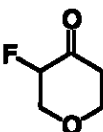
30

35 INTERMEDIA 4



Esta intermedia se preparó en forma análoga a la de la Intermedia 3, excepto que el iodometano fue reemplazado por iodoetano. La purificación por MPLC (elución gradiente a partir de 0-40% acetato de etilo/hexanos) produjo 683 mg (66%) del compuesto final en forma de aceite transparente.

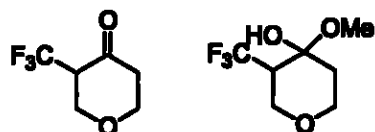
45 INTERMEDIA 5



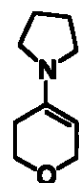
A una mezcla de 5,6-dihidro-4-metoxi-2H-pirano (0,5 g, 4 mmol) en acetonitrilo/agua (15 ml, 1:1) a temperatura ambiente se le agregó 1-(clorometil)-

4-flúor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato) (1,5 g, 4,4 mmol, SELECTFLUOR™) en un lote y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente hasta concluir la operación. Después se agregó NaCl sólido y la mezcla de la reacción se extrajo con éter (4 x 50 ml). La capa de éter se secó (sulfato de magnesio anhidro) y se concentró para producir 0,34 g (65%) del compuesto del título que no necesitó más purificación. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 4,95 (m, 1H), 4,4-4,21 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H), 2,75 (m, 2H).

INTERMEDIA 6

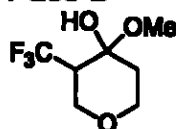


Paso A



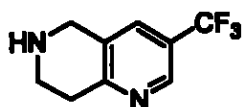
Una mezcla de tetrahidro-4H-pirán-4-ona (10,0 g, 100 mmol) y pirrolidina (11 g, 150 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La pirrolidina excedente se extrajo *al vacío* y el residuo se secó durante la noche al alto vacío. Se obtuvo la enamina como líquido amarillo (14,7 g) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso B

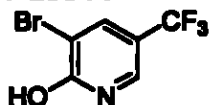


La enamina, preparada en el Paso A, Intermedia 6 (1,54 g, 10 mmol) y 4-N,N-dimetilpiridina (1,22 g) fueron tratadas con N,N-dimetilformamida (25 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó trifluorometanosulfonato 5-(trifluorometil)dibenzotiofén-ilo (4,0 g, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se apagó con 30 ml de HCl acuoso concentrado. La mezcla resultante se agitó durante 2 h y después se extrajo con éter (4 x 70 ml). Las capas de éter combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyente: 10% éter/hexanos) para producir dos componentes. El componente más polar (200 mg) fue el producto previsto. ¹H-RMN demostró que podría existir en una forma semicetal. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,43-3,38 (m, 5H), 3,24, 3,18 (ss, 3H) 2,52 (m, 1H), 1,82 (m, 1H). El producto menos polar (100 mg) fue confirmado como alfa-alfa ' di-trifluorometil tetrahidro-4H-pirán-4-ona. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,59 (dd, 2H), 3,24, 3,80 (t, J = 11,3 Hz, 2H) 3,42 (m, 2H).

INTERMEDIA 7

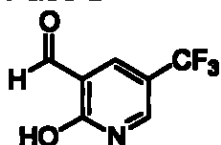


5 Paso A



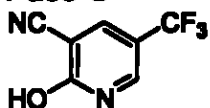
A una solución de 5-trifluorometil-2-piridinal (51 g, 310 mmol) y acetato de sodio (26,2g, 319 mmol) en ácido acético glacial (200 ml) se agregó bromo (16,7 ml, 325 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2,5 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se evaporó bajo presión reducida. El residuo fue neutralizado con una solución saturada de NaHCO₃ y fue extraído con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las sustancias orgánicas se combinaron, secaron sobre MgSO₄, filtraron y evaporaron *al vacío* para producir 74,45 g (98%) del producto crudo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H).

Paso B



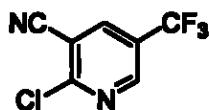
Bajo nitrógeno, la piridina sustituida descrita en el Paso A, Intermedia 7 (48,8g, 202 mmol) se agregó en pequeñas porciones a una suspensión de NaH (8,9 g, 220 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (500 ml). Después de completar la adición de la intermedia, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se trató con *tert*-butilitio (260 ml, 444 mmol) agregado gota por gota con una jeringa. Después de agitar durante 5 min., se agregó N,N-dimetilformamida (50 ml, 707 mmol) lentamente para mantener la temperatura por debajo de -50 °C. La mezcla resultante se agitó después durante 10 h permitiendo que se calentara a temperatura ambiente. La mezcla fue apagada con 2 N HCl y después diluida con acetato de etilo (1000 ml). La capa orgánica se separó, lavó con salmuera, secó sobre MgSO₄, y evaporó *al vacío*. El producto previsto se precipitó a partir del acetato de etilo y los hexanos y se filtró para producir un sólido marrón claro (28,55 g, 74%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 10,13 (s, 1H), 8,21 (s, 2H).

35 Paso C



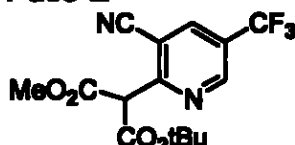
Una mezcla de la Intermedia del Paso B, Intermedia 7 (18 g, 95 mmol), formato de sodio (7,1 g, 110 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (7,3 g, 110 mmol), y ácido fórmico (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y dejó estar a temperatura ambiente durante 7 días. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x), NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y concentraron *al vacío* para producir el producto previsto en forma de polvo marrón (17,84 g, 90%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,19 (q, J=0,7 Hz, 0,3 Hz, 1H).

Paso D



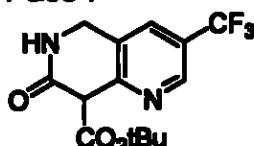
- A una mezcla de oxidloruro de fósforo (13,4 ml, 144 mmol) y quinolina (8,7 ml, 73 mmol) se le agregó el producto del Paso C, Intermedia 8, (24,6 g, 131 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió a 100 °C antes de agregar agua (70 ml) lentamente. La mezcla se enfrió además a temperatura ambiente y se neutralizó cuidadosamente con solución de NaHCO₃ saturada. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron *al vacío*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea para producir (23,5 g, 87%) del compuesto previsto. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J=2,5 Hz, 1H).

Paso E



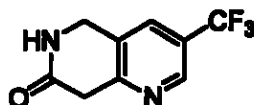
- A una suspensión de NaH (7,8 g, 200 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) bajo nitrógeno se le agregó gota a gota una solución de malonato *terc*-butil metílico (20 ml, 120 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h antes de agregar lentamente con una jeringa la solución de la Intermedia preparada en el Paso D, Intermedia 8 (20,1 g, 97,6 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se apagó con una solución saturada de NH₄Cl. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron *al vacío*. La cromatografía instantánea produjo 31,76 g (95%) del producto puro previsto. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Paso F



- Una suspensión de Raney Ni (1 g) y del producto del Paso E, Intermedia 7 (18,2 g, 52,9 mmol) en etanol (130 ml) se colocó en un aparato de Parr y se hidrogenó a 40 psi H₂ durante la noche. La suspensión se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó *al vacío* para producir 16,35 g (98%) del producto crudo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,83 (d, J=16 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,49 (d, J=16 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H).

Paso G

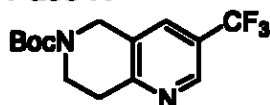


- A la mezcla del producto del Paso F, Intermedia 7 (16 g, 51 mmol) en diclorometano (60 ml) se agregó ATF (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La solución se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. La mezcla se neutralizó mediante el lento agregado de una solución de bicarbonato de sodio saturado y se quitó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron *al vacío* para producir 10,42 g (95%) del producto previsto. ¹H RMN

42

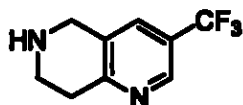
(400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,90 (s, 2H).

Paso H



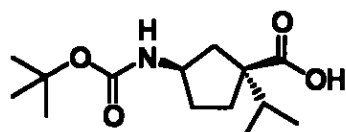
5 A una solución del producto del Paso G, Intermedia 7 (18,0 g, 83,3 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le agregó 1,0 M de borano en tetrahidrofurano (417 ml, 420 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se evaporó bajo presión reducida y el residuo se
10 trató con una solución de HCl/metanol al 1%. La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante la noche para degradar el complejo de borano. El tratamiento con metanol ácido se repitió dos veces para garantizar la eliminación del complejo de borano. Una solución de este producto crudo (83,3 mmol, en el caso de una conversión de 100%) y diisopropiletilamina (43 ml, 250 mmol) en diclorometano
15 se trató con di-*tert*-butil dicarbonato (36,4 g, 167 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada, agua, y salmuera. Las capas acuosas se combinaron y sometieron a lavado Inverso con diclorometano (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron después sobre Na_2SO_4 , se filtraron
20 y evaporaron hasta quedar secas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea y MPLC para producir (11,89 g, 47%) en forma de sólido amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,79 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 1,51 (s, 9H).

25 Paso I

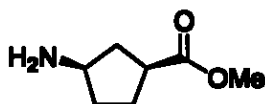


El producto descrito en el Paso H, Intermedia 8 (11,89 g) se trató con una solución de 4 N HCl en dioxano. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se evaporó *al vacío* para producir Intermedia 8 (10,85 g,
30 99%) en forma de polvo amarillo. CL-EM para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2$ calculó 202,07, halló $[\text{M}+\text{H}]^+ 203,0$.

INTERMEDIA 8



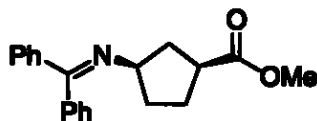
35 Procedimiento A:
Paso A



40 Una mezcla de (1S)-(+)-2-azabicyclo[2,1]hept-5-en-3-ona (10,3 g, 94,4 mmol) en acetato de etilo (200 ml) y 10% Pd/C (0,5 g), se hidrogenó a temperatura ambiente. Después de 24 h la mezcla de reacción se filtró y evaporó dejando
45 detrás 10,4 g (100%) del producto que se llevó en 250 ml de metanol y HCl (12 M, 6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, hasta completar la reacción (72 h). La evaporación del metanol seguida por secado al alto vacío, produjo el compuesto del título en forma de sólido blancuzco (16,0 g, 96%). ^1H RMN (500 MHz, D_2O): δ 3,70 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,16-1,73 (m, 6H).

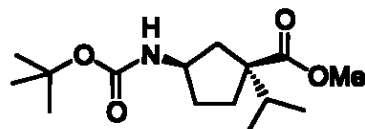
45

Paso B



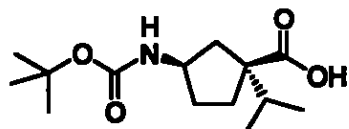
A una suspensión de la intermedia del Paso A (10,2 g, 56,8 mmol) en diclorometano seco (200 ml) se le agregó benzofenona imina (10,2 g, 56,8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó, hasta dejar detrás un aceite amarillo que se trituró con éter (100 ml), se filtró y se evaporó. Esta operación se repitió dos veces para garantizar que el producto estaba exento de impurezas de cloruro de amonio. El aceite resultante se secó completamente al vacío para producir el compuesto del título (18,03 g, >100%) y no necesitó purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,5-7,18 (m, 10H), 3,75 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,26-1,71 (m, 6H).

Paso C



A una solución de litio diisopropilamida (preparada a partir de diisopropilamina (7,7 g, 76 mmol) y n-butilio (30,4 ml, 2,5 M in hexanos, 76 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) a -78 °C se le agregó el éster del paso B (18,0 g, 58,6 mmol). La solución resultante color bordó se agitó durante 20 min. después de lo cual se apagó con 2-iodopropano (14,9 gm, 88 mmol). La mezcla de la reacción se calentó gradualmente durante 3 h hasta 0 °C y esta temperatura se mantuvo durante 3 h adicionales. La reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio anhidro) y se concentró para producir un aceite. A la solución de la base Schiff cruda (20,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se le agregó HCl (5,0 ml, 12 M). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 h. Después de retirar todos los volátiles, la sal clorhidrato se recogió en diclorometano (250 ml), se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (250 ml) y di-terc-dicarbonato butílico (26,0 g, 1,4 Eq.). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante la noche a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio anhidro) y se concentró para producir un aceite. Purificación por cromatografía de columna instantánea (eluyente: hexanos/acetato de etilo 19 : 1) produjo el producto previsto (4,91 g, 30%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 4,79 (br, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,18-1,60 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 0,87 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

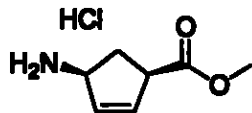
Paso D



A una solución del éster del Paso C (4,91 g, 17,2 mmol) en metanol (100 ml) se le agregó una solución de LiOH (3,6 g, 85 mmol) en agua (20 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C hasta completar la reacción (18 h). El metanol se retiró al vacío y el producto crudo fue recogido en agua/acetato de etilo (200 ml, 1:4) y se enfrió a 0 °C. La acidez de la mezcla se ajustó al pH 6. La capa de acetato de etilo se separó, lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio anhidro) y se concentró para producir un aceite. Purificación por cromatografía de columna instantánea (eluyente: hexanos/acetato de etilo 1:1 + 2% AcOH) produjo Intermedia 8 (3,9 g, 84%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 11,36 (br, 1H), 6,49 (br, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,30-1,55 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,933 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

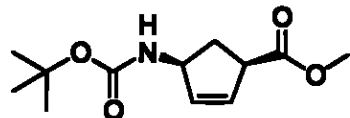
Procedimiento B:

15 Paso A:



El ácido (1R,4S) 4-aminociclopent-2-ene-1-carboxílico, disponible comercialmente, se convirtió en su sal clorhidrato de éster metílico mediante los procedimientos clásicos.

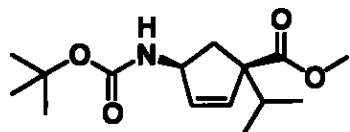
Paso B:



A una suspensión de amina del Paso A (6,31 g, 35,5 mmol) en acetona (40 ml) y agua (20 ml) se le agregó NaHCO₃ (6,6 g, 78 mmol) sólido en porciones. Después de 5 min., se agregó una solución de di-*tert*-butildicarbonato (8,5 g, 39 mmol) en acetona (60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, se retiró la acetona *al vacío* y el residuo se dividió entre éter (500 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (120 ml). La capa de éter se lavó además con una solución acuosa de NaHCO₃ (1 x 100 ml), salmuera (1x100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y purificó por cromatografía instantánea (15% acetato de etilo/hexanos) para producir el producto (7,25 g, 85%).

35

Paso C:

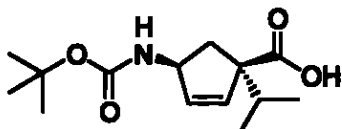


A una solución de amida de litio bis(trimetilsilil) (10,4 g, 62,1 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le agregó una solución de la intermedia del Paso B (6,71 g, 27,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) durante 10 min. a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. antes de agregar yoduro de isopropilo (3,3 ml, 33 mmol) en una porción. La reacción se dejó calentar hasta -25 °C y esta temperatura se mantuvo durante toda la noche. La reacción se apagó después con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (250 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se

45

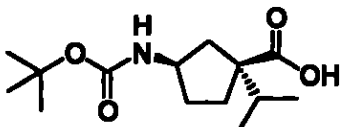
purificaron por cromatografía instantánea (5-10% acetato de etilo/hexanos) para producir el producto (5,66 g, 72%) en forma de aceite transparente (cis/trans = 4,3/1). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) cis-isómero: δ 5,79 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,0 (dd, J = 15, 4 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 7 Hz, 3H).

Paso D:



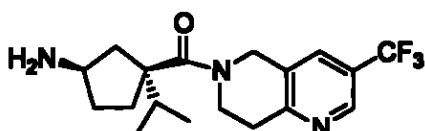
A la solución del producto del paso C (1,6 g, 5,7 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), metanol (50 ml) y agua (10 ml) se le agregó monohidrato de LiOH (400 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante la noche hasta que la cromatografía de capa delgada indicó que la reacción había terminado. Los solventes orgánicos se retiraron al vacío y la capa acuosa se lavó con éter (1 x) y después se acidificó lentamente con HCl concentrado hasta que el pH llegó a 4. La suspensión resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron hasta dar el producto como una mezcla de dos isómeros cis/trans (1,5 g) en forma de sólido amarillo espumante. Este sólido se disolvió en acetato de etilo (2 ml) con calor y se diluyó con hexanos (50 ml) para producir una solución transparente. Esta solución se dejó enfriar a temperatura ambiente lentamente durante 1 h y después se mantuvo a -25 °C en un congelador durante toda la noche. El trans-isómero se eliminó mediante cristalización junto con una parte del cis-isómero previsto (500 mg total). La solución madre se recogió y concentró para dar el compuesto del título (1 g, 66%, cis-isómero solamente). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) cis-isómero: δ 5,80 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,15-2,0 (m, 1H), 1,5 (m, 9H), 1,0-0,8 (m, 3H).

Paso E:

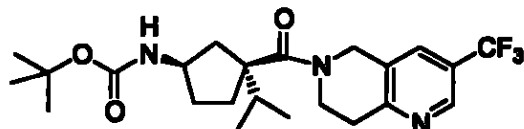


A la mezcla del producto del Paso D (1 g) en etanol (30 ml) se le agregó Pd/C (100 mg) al 10% y la mezcla resultante se agitó en un aparato de Parr a una presión de 50 lb de H₂ durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de celita y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (1 g, 99%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 11,36 (br, 1H), 6,49 (br, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,30-1,55 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,933 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

INTERMEDIA 9



Paso A

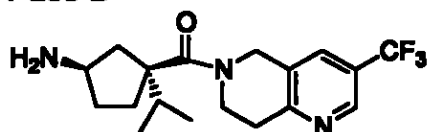


La Intermedia 8 (4,6 g, 16 mmol) y la Intermedia 11 (4,0 g, 14 mmol) se secaron primero por destilación azeotrópica con tolueno (3x 50 ml) y se colocaron al alto vacío durante 30 min. Bajo nitrógeno, se agregaron secuencialmente 4-

46

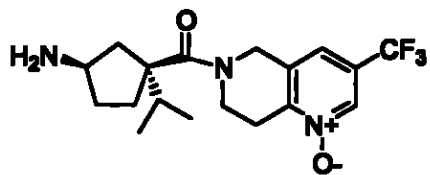
5 dimetilaminopiridina (1,08 g, 8,60 mmol), diclorometano anhidro (40 ml), y diisopropiletilamina (7,0 ml, 40 mmol). Después de que Intermedia 8 estuvo en solución, se agregó hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (6,80 g, 14,3 mmol), seguido inmediatamente por diisopropiletilamina adicional (7,0 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se apagó con NaHCO_3 saturado. La capa acuosa se sometió a lavado inverso con diclorometano (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron *al vacío*. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente por etapas 10 0-60%, acetato de etilo/hexanos) para producir el producto (4,80 g, 74%) en forma de espuma amarilla. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,88 (br d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,04-3,84 (m, 2 H), 3,52 (br s, 1H), 3,12 (br t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,32-2,06 (m, 3H), 1,98-1,70 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,92-0,82 (m, 6H). CL-EM para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 15 calculó 455,24, halló $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,2.

Paso B

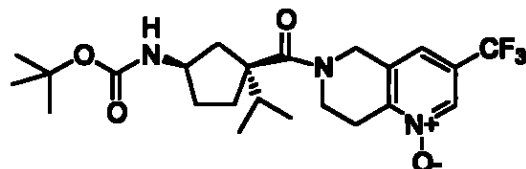


20 El producto del Paso B, Intermedia 19 (1,2 g, 2,6 mmol) se disolvió con 4 N HCl en dioxano (50 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se evaporó *al vacío* para producir el producto (904 mg, 97%) en forma de polvo blanco. La CL-EM calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ es 355,20, halló $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356,2.

25 INTERMEDIA 10



Paso A

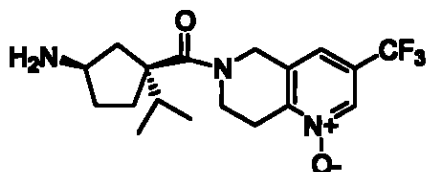


30 A una solución del producto descrito en el Paso A, Intermedia 19 (2,0 g, 4,4 mmol) en diclorometano (80 ml) se le agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,11 g, 8,83 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C y mientras se agitaba vigorosamente, se agregó hidróxido de calcio sólido en porciones (aproximadamente 6 g). La suspensión se agitó durante 30 min. adicionales, después se filtró a través de 35 celita para extraer todos los sólidos. El filtrado se evaporó *al vacío* y el residuo se purificó por MPLC (eluyente gradiente 40-100% acetato de etilo/hexanos) para producir 1,32 g (64%) del compuesto previsto. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,88 (br d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 4,05-3,84 (m, 2 H), 3,12 (br s, 1H), 2,34-2,06 (m, 3H), 1,88-1,70 (m, 4H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,90-0,85 (m, 6H). CL-EM para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ 40 calculó 471,20, halló $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,2.

Paso B

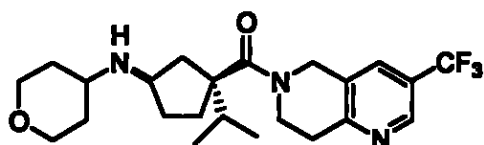
77

27



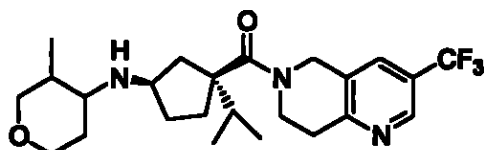
El producto del Paso B, Intermedia 20 (1,32 g, 2,82 mmol) se disolvió en 4 N HCl en dioxano (50 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se evaporó al vacío para producir el producto (1,10 g, 98%) en forma de polvo blanco. CL-EM para $C_{18}H_{24}F_3N_3O_2$ calculó 371,20, halló $[M+H]^+$ 372,2.

EJEMPLO 1



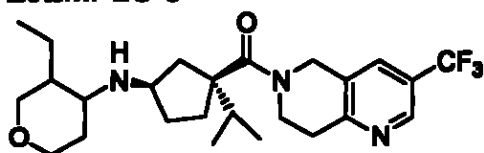
Una solución de Intermedia 9 (890 mg, 2,08 mmol), tetrahidro-4H-pirán-4-ona (320 mg, 3,13 mmol), diisopropiletilamina (1,10 ml, 6,24 mmol) y cribas moleculares trituradas (4 Å, 500 mg) en diclorometano (50 ml) fue tratada con triacetoxiborohidruro sódico (2,20 g, 10,4 mmol) y agitada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y diluida con 25 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 25 ml). Las sustancias orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por CLAR de fase inversa para producir el Ejemplo 1 (915 mg, 86,0%). CL-EM para $C_{23}H_{31}F_3N_3O_2$ calculó 439,24, halló $[M+H]^+$ 440,2.

EJEMPLO 2



Una solución de Intermedia 9 (304 mg, 0,712 mmol), Intermedia 1 (160 mg, 1,42 mmol), diisopropiletilamina (370 μ L, 2,14 mmol) y cribas moleculares trituradas (4 Å, 150 mg) en diclorometano (25 ml) fue tratada con triacetoxiboro-hídrido sódico (755 mg, 3,56 mmol) y agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se apagó con solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y se diluyó con 25 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). Las sustancias orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante CCD preparativa (eluyente: 0,5% NH_4OH /5% metanol/94,5% CH_2Cl_2) par dar 239 mg (74%) del producto final en forma de mezcla de cuatro diastereómeros. Racemato cis y trans en referencia al anillo de pirán se resolvieron usando un cromatógrafo de CLAR equipado con una columna preparativa ChiralCel OD (eluyente: 5% etanol/95% hexanos). El racemato cis se resolvió además usando la columna preparativa de ChiralPak AD (eluyente: 5% etanol/95% hexanos). CL-EM para $C_{24}H_{35}F_3N_3O_2$ calculó 453,26, halló $[M+H]^+$ 454,3.

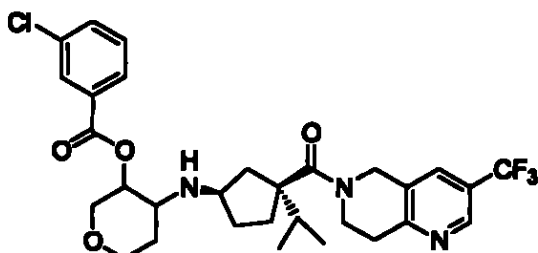
EJEMPLO 3



28

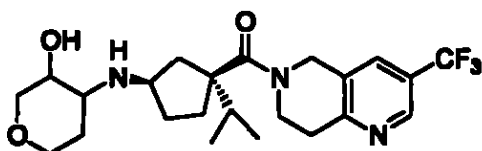
Este producto se preparó en forma análoga a la del Ejemplo 2, excepto que la Intermedia 1 se reemplazó con la Intermedia 2. Purificación por CCD preparativa (eluyente: 0,5% NH_4OH / 5% metanol/94,5% CH_2Cl_2) produjo 203 mg (92%) como mezcla de cuatro diastereómeros. Los isómeros individuales se obtuvieron por purificación en un cromatógrafo de CLAR equipado con una columna ChiralCel OD preparativa eluyendo con 5% etanol/95% hexanos con un caudal de 9 ml/min. CL-EM para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ calculó 467,28, halló $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468,3 para todos los 4 isómeros.

EJEMPLO 4



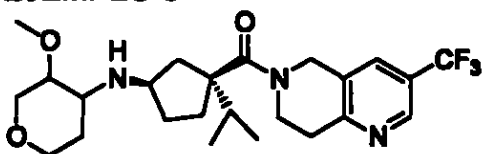
Este producto se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 2, excepto que la Intermedia 1 se reemplazó con la Intermedia 5. La purificación produjo 312 mg (88%) como mezcla de cuatro diastereómeros. CL-EM para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ calculó 593,23, halló $[\text{M}+\text{H}]^+$ 594,3.

EJEMPLO 5



A la solución del producto descrito en el Ejemplo 4 (286 mg, 0,482 mmol) en metanol (5 ml) se le agregó una solución de 0,5 M de metóxido de sodio en metanol (1,2 ml, 0,58 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de terminar la reacción, la mezcla se evaporó *al vacio* y se purificó por CCD preparativa (eluyente: 1,0% NH_4OH /10% metanol/89% CH_2Cl_2) para producir el Ejemplo 21 (201 mg, 91,6%) como mezcla de cuatro diastereómeros. CL-EM para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ calculó 455,24, halló $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,25.

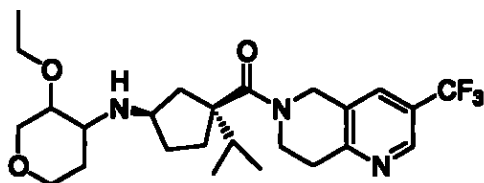
EJEMPLO 6



Una solución de Intermedia 9 (500 mg, 1,17 mmol), Intermedia 3 (458 mg, 3,51 mmol), diisopropiletilamina (407 μL , 2,34 mmol) y cribas moleculares trituradas (4 Å, 250 mg) en diclorometano (25 ml) fue tratada con triacetoxiborohidruro sódico (1,24 g, 5,85 mmol) y agitada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada con solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y diluida con 25 ml adicionales de diclorometano. Se separó la capa orgánica y se lavó la capa acuosa con diclorometano (2 x 20 ml). Las sustancias orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante CCD preparativa (eluyente: 1,0% NH_4OH /10% metanol/89% CH_2Cl_2) para producir

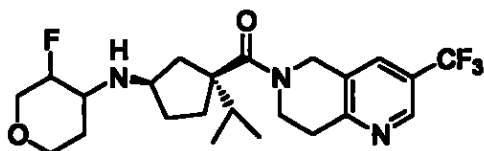
210 mg (86%) del producto final en forma de mezcla de cuatro diastereómeros. Los isómeros individuales se obtuvieron usando un cromatógrafo de CLAR equipado con una columna ChiralCel OD preparativa eluyendo con 20% etanol y 80% hexanos con un caudal de 9 ml/min. CL-EM para cálculos de $C_{24}H_{34}F_3N_3O_3$ es 469,21, halló $[M+H]^+$ 470,2 para los 4 isómeros. 3^{er} isómero desde la columna ChiralCel OD: ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,87 (br d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 3,1, 12,4$ Hz, 1H), 3,99-3,86 (m, 3H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,41 (s, superpuesto, 3H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 3H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,95 (br s, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,78-1,57 (m, 6H), 1,41-1,32 (m, 1H), 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). 4^{to} isómero desde la columna ChiralCel OD: ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,87 (br d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 3,1, 12,3$ Hz, 1H), 3,99-3,88 (m, 3H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,41 (s, superpuesto, 3H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 3H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 2,05 (br s, 1H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,76-1,55 (m, 6H), 1,33-1,24 (m, 1H), 0,95 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

20 EJEMPLO 7



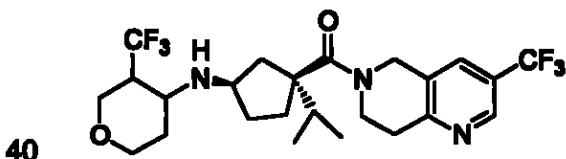
Este producto se preparó en forma análoga a la manera del Ejemplo 2, excepto que Intermedia 1 se reemplazó con Intermedia 4. Los isómeros individuales se obtuvieron usando un cromatógrafo de CLAR equipado con una columna ChiralCel OD preparativa eluyendo con 15% etanol y 85% hexanos con un caudal de 9 ml/min. CL-EM para $C_{25}H_{36}F_3N_3O_3$ calculó 483,23, halló $[M+H]^+$ 484,2 para los cuatro isómeros.

30 EJEMPLO 8



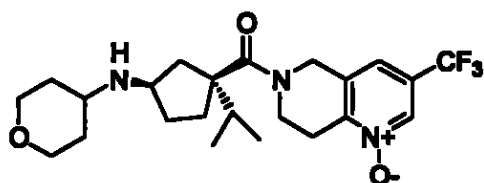
Este producto se preparó en forma análoga a la manera del Ejemplo 2, excepto que Intermedia 1 se reemplazó con Intermedia 5. CL-EM para $C_{24}H_{31}F_4N_3O_2$ calculó 457,23, halló $[M+H]^+$ 458,2 para los cuatro isómeros.

EJEMPLO 9



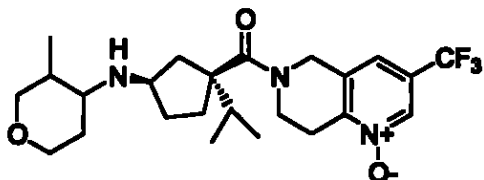
Este producto se preparó en forma análoga a la manera del Ejemplo 2, excepto que Intermedia 1 se reemplazó con Intermedia 6. Los isómeros individuales se obtuvieron usando un cromatógrafo de CLAR equipado con una columna ChiralCel OD preparativa eluyendo con 5% etanol y 95% hexanos con un caudal de 9 ml/min. CL-EM para $C_{24}H_{31}F_6N_3O_2$ calculó 507,23, halló $[M+H]^+$ 508,2 para los cuatro isómeros.

EJEMPLO 10



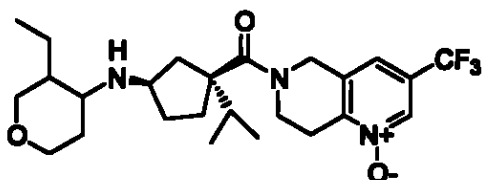
- 5 Una solución de Intermedia 10 (641 mg, 1,60 mmol), tetrahidro-4*H*-pirán-4-ona (220 mg, 2,24 mmol), diisopropiletilamina (279 μ L, 1,60 mmol) y cribas moleculares trituradas (4 Å, 320 mg) en diclorometano (20 ml) fue tratada con triacetoxiborohidruro sódico (1,70 g, 8,00 mmol) y agitada a temperatura ambiente durante no más de 5 h. La reacción se apagó con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se diluyó con 30 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 30 ml). Las sustancias orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por CCD preparativa (eluyente: 0,75% NH_4OH /7,5% metanol/91,75% CH_2Cl_2) para producir 626 mg (86%) del producto final. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,45, (s, 3H), 7,25 (s, 1H), 4,88 (br d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,00-3,85 (m, 4H), 3,41 (app t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,22 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,14 (dd, J = 6,8, 12,8 Hz, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 3H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,46-1,26 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ calculó 455,24, halló $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,2.

EJEMPLO 11



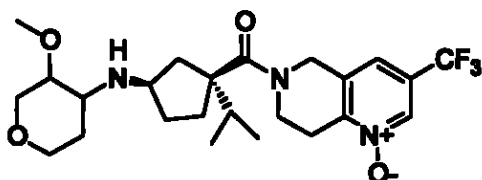
- 25 Este producto se preparó en forma análoga a la del Ejemplo 10, excepto que el tetrahidro-4*H*-pirán-4-ona se reemplazó con Intermedia 1. Los isómeros individuales se obtuvieron usando un cromatógrafo de CLAR equipado con una columna ChiralCel OD preparativa eluyendo con 7% etanol y 93% hexanos con un caudal de 9 ml/min. CL-EM para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ calculó 469,24, halló $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,2, para los cuatro isómeros.

EJEMPLO 12



- 35 Este producto se preparó en forma análoga a la del Ejemplo 10, excepto que el tetrahidro-4*H*-pirán-4-ona se reemplazó con Intermedia 2. Los isómeros individuales se obtuvieron usando un cromatógrafo de CLAR equipado con una columna ChiralCel OD preparativa eluyendo con 5% etanol y 95% hexanos con un caudal de 9 ml/min. CL-EM para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ calculó 483,24, halló $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484,2, para los cuatro isómeros.

EJEMPLO 13

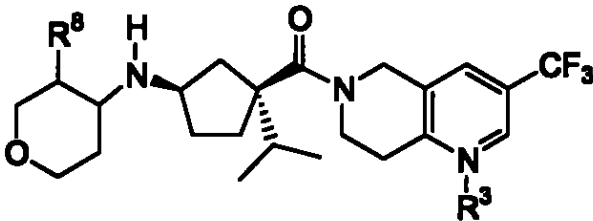


5 Este producto se preparó en forma análoga a la del Ejemplo 10, excepto que el tetrahidro-4H-pirán-4-ona se reemplazó con Intermedia 3. Los isómeros individuales se obtuvieron usando un cromatógrafo de CLAR equipado con una columna ChiralCel OD preparativa eluyendo con 21% etanol y 79% hexanos con un caudal de 9 ml/min. CL-EM para $C_{24}H_{34}F_3N_3O_4$ calculó 485,25, halló $[M+H]^+$ 486,3, para los cuatro isómeros.

10 Si bien la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la tecnología apreciarán que pueden realizarse varias adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, eliminaciones o adiciones de procedimientos y protocolos sin apartarse de la idea y el alcance de la invención. Por ejemplo, pueden aplicarse
15 dosis eficaces diferentes de las dosis particulares indicadas en la presente como consecuencia de variaciones de la respuesta del mamífero sometido a tratamiento ante cualquiera de las indicaciones con los compuestos de la invención indicados anteriormente. De manera similar, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con los compuestos activos particulares seleccionados y dependiendo de éstos, o de la
20 presencia de portadores farmacéuticos, así como del tipo de formulación y modo de administración empleado, y dichas variaciones o diferencias previstas en los resultados caen dentro de los objetos y prácticas de la presente invención. Por lo tanto, la invención se define por el alcance de las reivindicaciones que se presentan a continuación y dichas reivindicaciones se interpretarán en la forma
25 más amplia razonable.

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

5 donde:

R³ es oxígeno o está ausente;

R⁸ se selecciona a partir de:

- (a) hidrógeno,
- (b) C₁-3alquilo, que no es sustituido o es sustituido con flúor 1-6,
- (c) -O-C₁-3alquilo,
- (d) flúor, y
- (e) hidroxil;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y diastereómeros individuales del mismo.

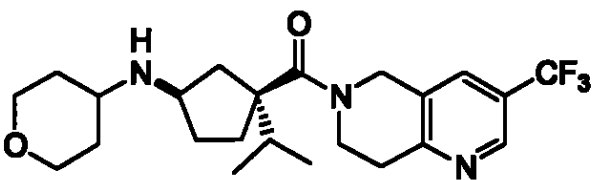
2. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R³ está ausente.

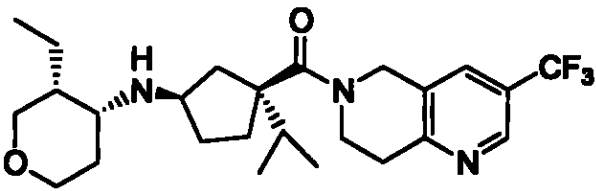
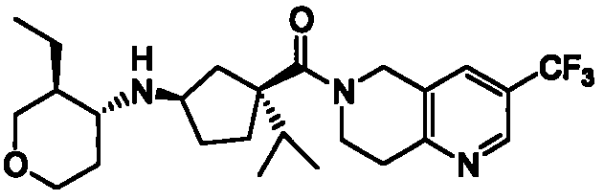
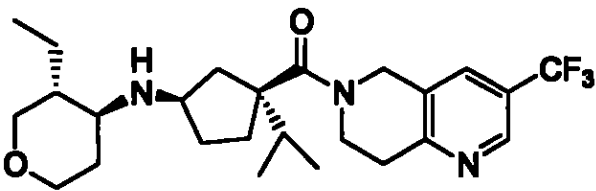
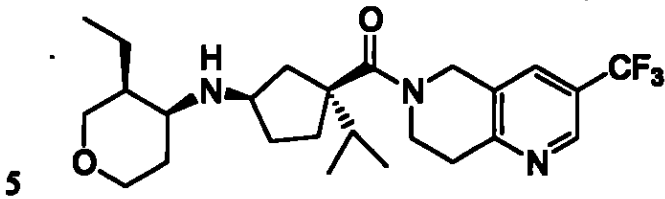
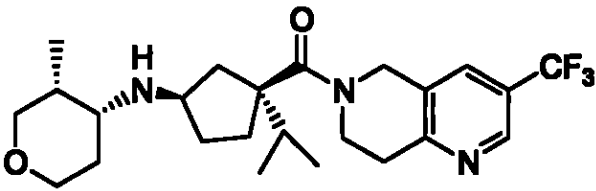
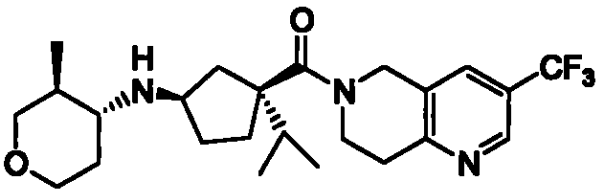
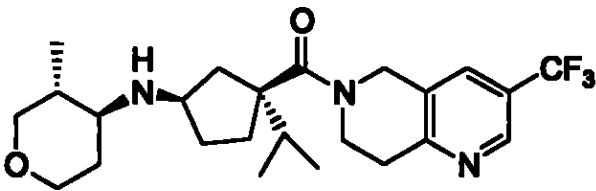
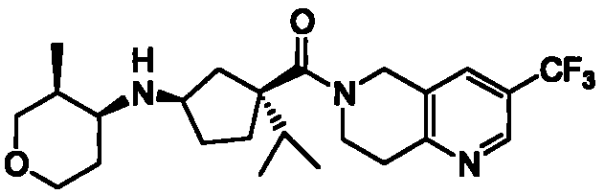
3. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R³ es oxígeno.

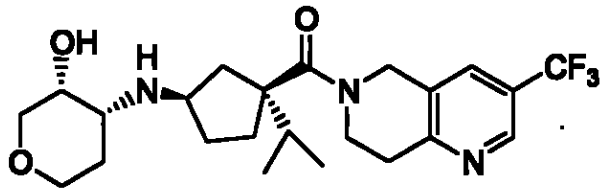
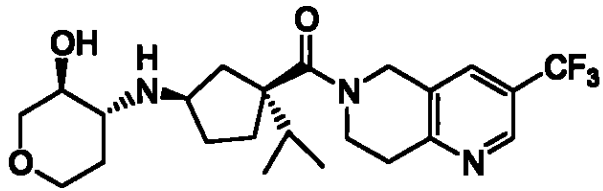
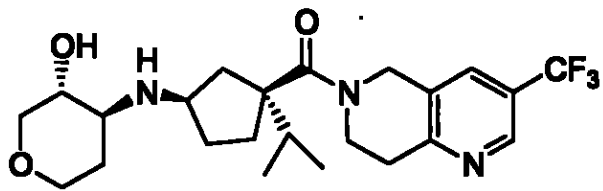
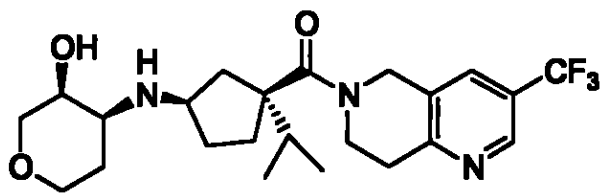
4. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R⁸ se selecciona a partir de:

- (a) hidrógeno,
- (d) trifluorometilo,
- (c) metilo,
- (d) metoxil,
- (e) etoxi,
- (f) etilo,
- (g) flúor, y
- (h) hidroxil.

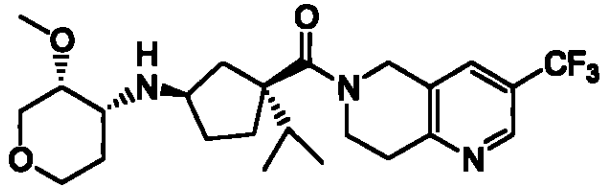
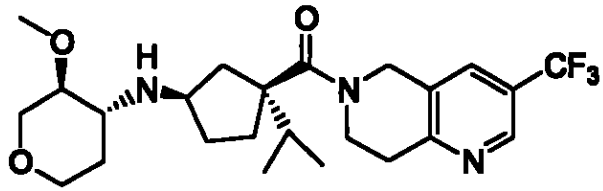
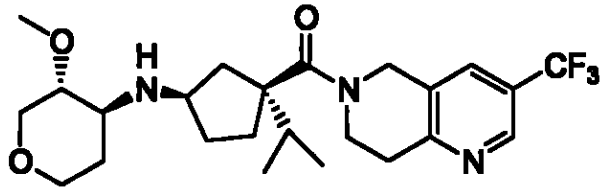
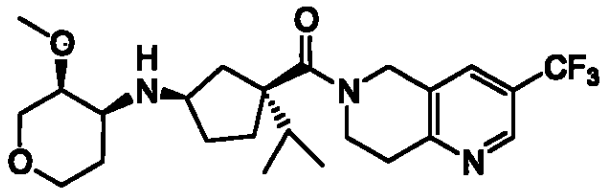
5. Un compuesto que se selecciona a partir del grupo consistente en:



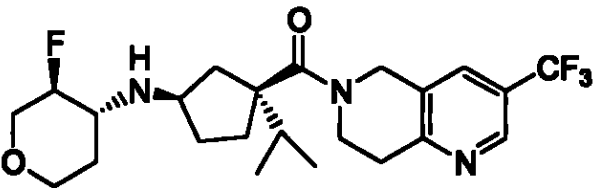
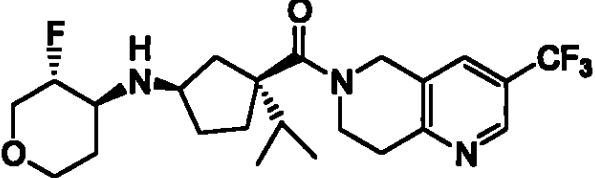
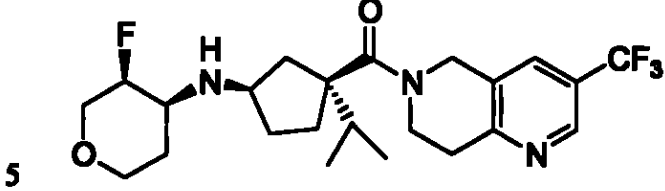
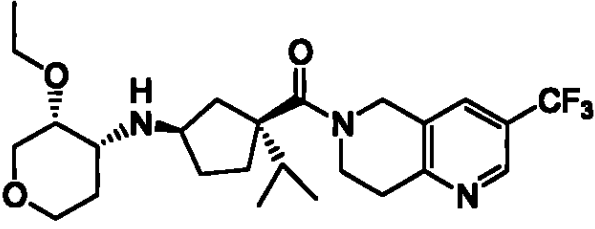
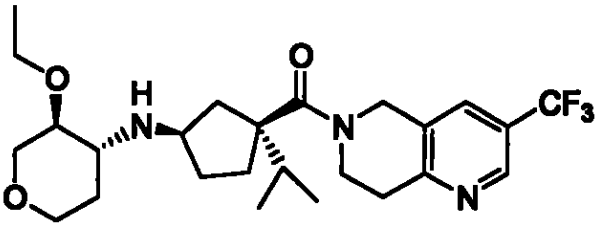
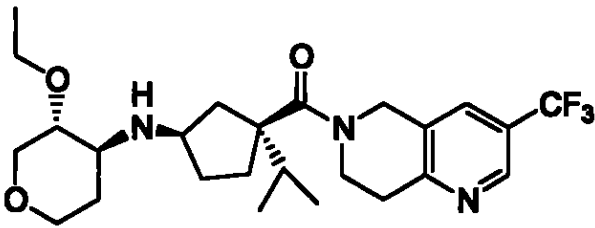
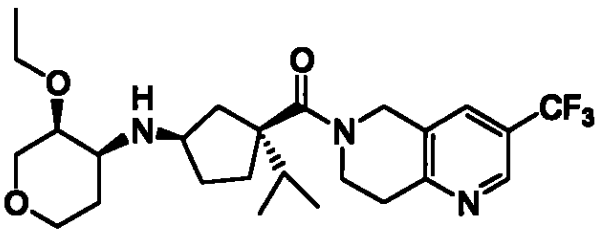




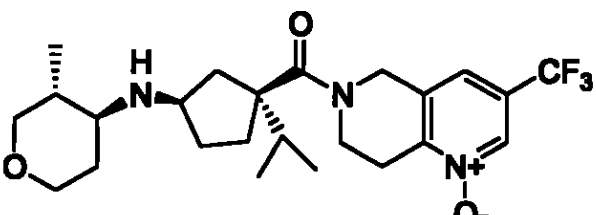
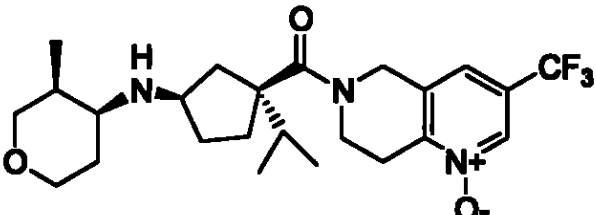
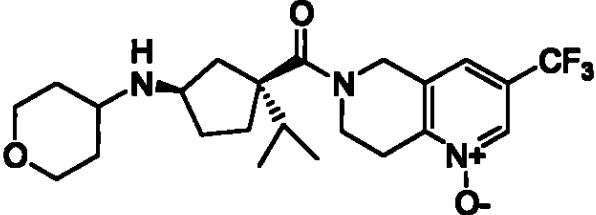
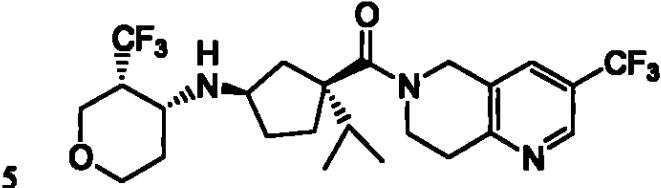
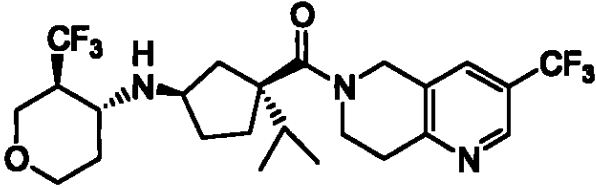
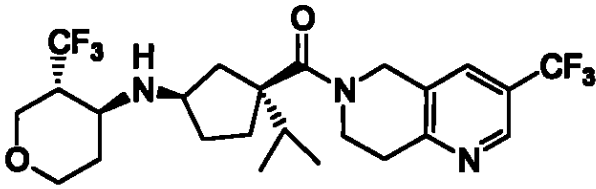
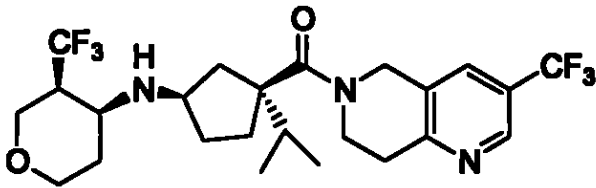
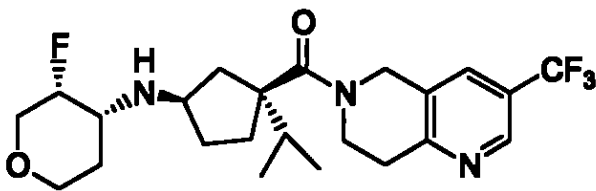
5



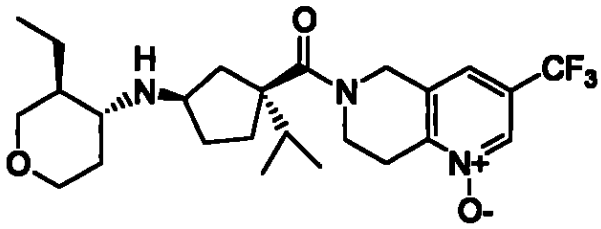
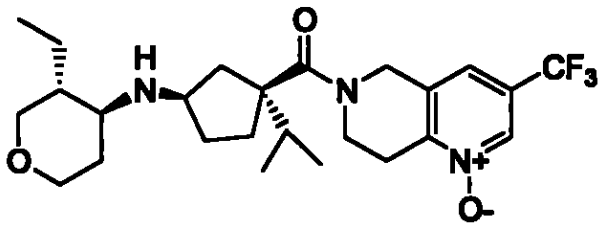
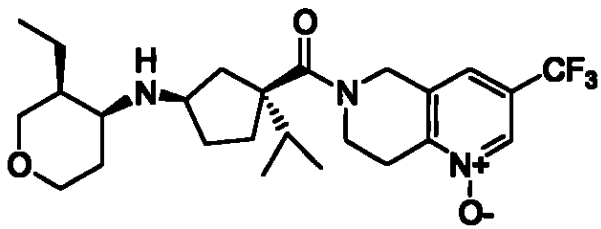
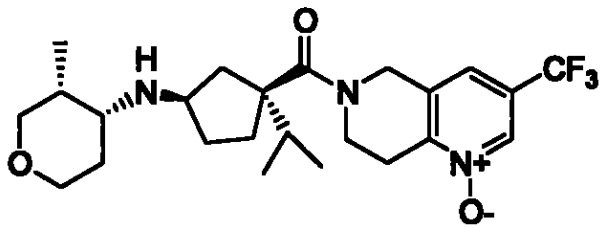
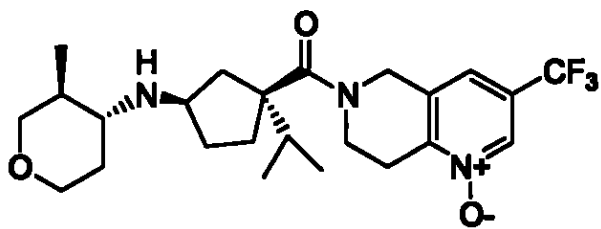
SS



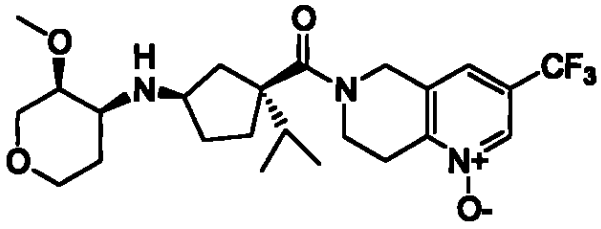
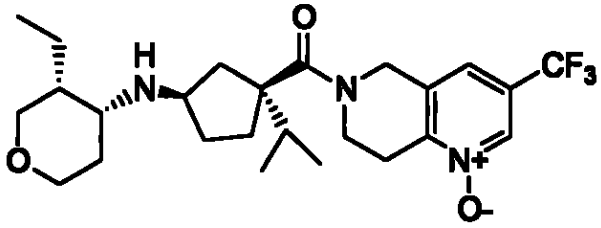
~~58~~



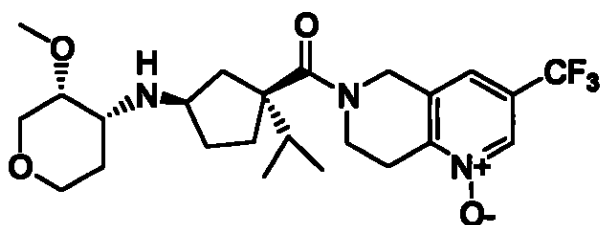
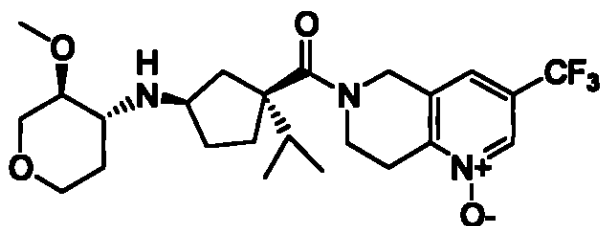
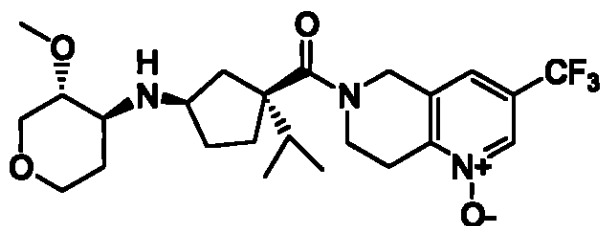
52



5



53



y sales farmacéuticamente aceptables y diastereómeros individuales del mismo.

5

6. Una composición farmacéutica que comprende un portador inerte y un compuesto de la Reivindicación 1.

7. Un método de modulación de la actividad de receptores de quimiocinas en un mamífero que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 1.

8. Un método de fabricación de un medicamento para modular la actividad de receptores de quimiocinas en seres humanos y animales que comprende combinar el compuesto de la Reivindicación 1 con un portador farmacéutico o diluyente.

9. Un método para tratar, mejorar, controlar o reducir el riesgo de un trastorno o enfermedad inflamatorio e inmunoregulator que comprende la administración a un paciente de una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 1.

10. Un método para tratar, mejorar, controlar o reducir el riesgo de artritis reumatoidea que comprende la administración a un paciente de una cantidad eficaz del compuesto de la Reivindicación 1.

59

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 21086S	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEAA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US03/13042	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 25 de Abril de 2003 (25.04.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 29 de Abril de 2002 (29.04.2002)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC: A61K 31/44 y US Cl. 514/300		
Solicitante MERCK & CO. INC.		
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>3</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: - 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) con 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 18 de Noviembre de 2003 (18.11.2003)	Fecha de terminación de este reporte 15 de Marzo de 2004 (15.03.2004)	
Nombre y dirección de correo de la IPEA/US Buzón PCT Attn: IPA /US Comisionado para Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Funcionario autorizado MARIANNE SEIDEL Telephone NO. (703) 308-0196	

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:

- ☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente
- ☒ la descripción:
 páginas 1-38 , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de
- ☒ las reivindicaciones:
 páginas 39-47 , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de
- ☒ los dibujos:
 páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de
- ☒ la secuencia que enumera parte de la descripción:
 páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de

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.
- ☐ presentada 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 registró.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

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

- ☐ la descripción, páginas NINGUNA
- ☐ las reivindicaciones, Nos. NINGUNO
- ☐ los dibujos, página/fig NINGUNA

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) las enmiendas no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).**

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este reporte como "presentadas originalmente" y se anexan a este reporte ya que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17).

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este reporte.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/US03/13042 **61**

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

1. Afirmación		
Novedad (N)	Reivindicaciones 1-15	YES
	Reivindicaciones NINGUNA	NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones 1-10	YES
	Reivindicaciones NINGUNA	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones 1-10	YES
	Reivindicaciones NINGUNA	NO

2. CITAS Y EXPLICACIONES

las reivindicaciones 1-10 cumplen con los criterios establecidos en el artículo 33(2)-(4) de PCT, dado que el estado de la técnica no enseña o sugiere levemente los compuestos, las composiciones y el método de uso como se reivindican en la presente.

PATENT COOPERATION TREATY

DAVID A. RUBIN

JUN 09 2004

Patent Department

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
DAVID RUBIN
MERCK & CO., INC.
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907

PAT. REG. COORD.
DOCKET
ATTORNEY
MAINTENANCE
CASE REFERENCE
OTHER

CLERK

Date of Mailing
(day/month/year)

03 JUN 2004

Applicant's or agent's file reference

PCT 210865

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US03/13042

International filing date (day/month/year)

25 April 2003 (25.04.2003)

Priority date (day/month/year)

29 April 2002 (29.04.2002)

Applicant

MERCK & CO., INC.

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

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

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

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

Name and mailing address of the IPEA/US

Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703)305-3230

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

Authorized officer

Marianne Seidel

Telephone No. (703) 308-0196

GABRIEL B. CROWLEY

JUN - 7 2004

DOCKETED

✓
✓
✓
PALS/PARA/XP

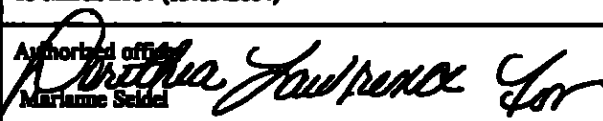
65

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT 21086S	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/13042	International filing date (day/month/year) 25 April 2003 (25.04.2003)	Priority date (day/month/year) 29 April 2002 (29.04.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61K 31/44 and US Cl.: 514/300		
Applicant MERCK & CO., INC.		
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 <u>3</u> 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 <u>—</u> sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 18 November 2003 (18.11.2003)	Date of completion of this report 15 March 2004 (15.03.2004)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized official  Marianne Seidel Telephone No. (703) 308-0196	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US03/13042

64

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-38 as originally filed
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages 39-47 as originally filed
pages NONE as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
pages NONE as originally filed
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE as originally filed
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____

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 international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 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 printed 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 NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/fig NONE

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, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* 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).

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

67

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US03/13042

65

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

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>1-10</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>1-10</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-10</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

{ Claims 1-10 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(4), because the prior art does not teach or fairly suggest the compounds, the compositions and the method of use as claimed herein.

**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] 23
- ◆ 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

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Fecha Radicación : 04100038 00000000 Folios: 68
Fecha (MM): 2004-10-27 16:00:48
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

67

71



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
MERCK & CO., INC. Y MERCK SHARP & DOHME LIMITED

Oficio N° **10485**

ASUNTO:

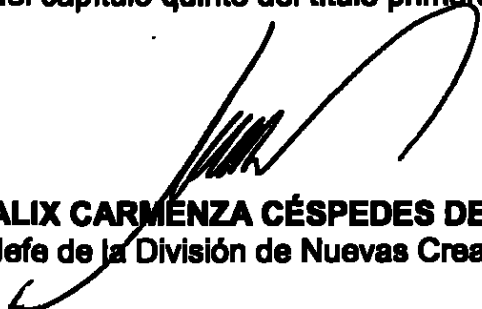
Radicación N°	04-108098
Solicitud internacional	PCT/US03/13042
Fecha inicio fase nacional	29/04/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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 CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
12 NOV. 2004

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153263 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia